

(19) 世界知的所有権機関 国際事務局

PAIPO OMPI

- 1 MARTIN DE LA STERME CONTRACTO DE LA STERME CONTRACTO DE LA STERME CONTRACTO DE LA STERME DE LA STERME CONT

(43) 国際公開日 2003 年9 月12 日 (12.09.2003)

PCT

(10) 国際公開番号 WO 03/074483 A1

(51) 国際特許分類?: C07D 207/27, 409/06, 417/06, 417/12, 413/06, 263/24, 405/12, 409/12, 405/06, A61K 31/4015, 31/4025, 31/427, 31/421, 31/422, A61P 1/00, 1/16, 7/00, 9/00, 9/08, 9/10, 9/12, 11/00, 11/06, 11/08, 13/12, 15/06, 15/10, 19/02, 19/08, 19/10, 25/00, 27/02, 29/00, 35/00, 37/02, 43/00

(21) 国際出願番号:

PCT/JP03/02478

(22) 国際出願日:

2003年3月4日(04.03.2003)

(25) 国際出願の言語:

日本語

(26) 国際公開の言語:

日本語

(30) 優先権データ:

特願2002-58487 2002 年3 月5 日 (05.03.2002) JP 特願2002-216567 2002 年7 月25 日 (25.07.2002) JP 特願2003-13447 2003 年1 月22 日 (22.01.2003) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-8526 大阪府 大阪市 中央区道修町 2 丁目 1 番 5 号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 谷 耕輔 (TANI,Kousuke) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島 郡島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業株 式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka (JP). 小林 馨 (KOBAYASHI,Kaoru) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府三 島郡島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業 株式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka (JP). 丸山透 (MARUYAMA,Toru) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府三 島郡島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業 株式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka (JP). 神戸透 (KAMBE, Tohru) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka (JP). 小川 幹男 (OGAWA, Mikio) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府三島郡 島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka (JP). 代谷 務(SHIROYA, Tsutomu) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka (JP).

- (74) 代理人: 大家 邦久 (OHIE,Kunihisa); 〒103-0013 東京都 中央区 日本橋人形町 2 丁目 2 番 6 号 堀口第 2 ビル 7 階 大家特許事務所 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

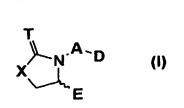
添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: 8-AZAPROSTAGLANDIN DERIVATIVE COMPOUNDS AND DRUGS CONTAINING THE COMPOUNDS AS THE ACTIVE INGREDIENT

(54) 発明の名称: 8-アザプロスタグランジン誘導体化合物およびその化合物を有効成分として含有する薬剤



(57) Abstract: 8-Azaprostaglandin represented by the following general formula (I), pharmacologically acceptable salts thereof or cyclodextrin clathrates of the same: (I) wherein each symbol is as defined in the description. Because of strongly binding to PGE receptor subtype EP₂, the compounds represented by the general formula (I) are useful in preventing and/or treating immune diseases, allergic diseases, nerve cell death, paramenia, premature birth, misbirth, baldness, retinal neuropathy such as glaucoma, erectile dysfunction, arthritis, pulmonary injury, pulmonary fibrosis, pulmonary emphysema, bronchitis,

chronic obstructive pulmonary disease, hepatic injury, acute hepatitis, cirrhosis, shock, nephritis, renal insufficiency, circulatory diseases, systemic inflammatory response syndrome, sepsis, hemophagous syndrome, macrophage activation syndrome, Still's disease, Kawasaki disease, burn, systemic granuloma, ulcerative colitis, Crohn's disease, hypercytokinemia at dialysis, multiorgan failure, bone diseases and so on.

(57) 要約:

一般式 (I) で示される8-アザプロスタグランジン、それらの薬理学的 に許容される塩、またはそれらのシクロデキストリン包接化合物(式中の記 号は明細書に記載の通り。)。

式(I)で示される化合物は、PGE受容体のうちサブタイプEP2に対す る結合が強いため、免疫疾患、アレルギー性疾患、神経細胞死、月経困難症、 早産、流産、禿頭症、緑内障などの網膜神経障害、勃起不全、関節炎、肺傷 害、肺線維症、肺気腫、気管支炎、慢性閉塞性呼吸器疾患、肝傷害、急性肝 炎、肝硬変、ショック、腎炎、腎不全、循環器系疾患、全身性炎症反応症候 群、敗血症、血球貪食症候群、マクロファージ活性化症候群、スチル(Still) 病、川崎病、熱傷、全身性肉芽腫、潰瘍性大腸炎、クローン病、透析時の高 サイトカイン血症、多臓器不全、骨疾患等の予防および/または治療に有用 である。

明 細 書

8-アザプロスタグランジン誘導体化合物およびその化合物を有効成分として含有する薬剤

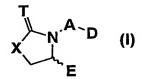
5

技術分野

本発明は、8-アザプロスタグランジン誘導体に関する。

(1) 一般式(I)

さらに詳しくは、



10

20

(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。)

で示される8-アザプロスタグランジン誘導体化合物、それらの薬理学的に 許容される塩、またはそれらのシクロデキストリン包接化合物、

- (2) それらの製造方法、および
- 15 (3) それらを有効成分として含有する薬剤に関する。

背景技術

プロスタグランジンE₂(PGE₂と略記する。)は、アラキドン酸カスケードの中の代謝産物として知られており、細胞保護作用、子宮収縮、発痛作用、消化管の蠕動運動促進、覚醒作用、胃酸分泌抑制作用、血圧降下作用、利尿作用等を有していることが知られている。

近年の研究の中で、PGE受容体には、それぞれ役割の異なったサブタイプが存在することが分かってきた。現時点で知られているサブタイプは、大

別して4つあり、それぞれ、EP₁、EP₂、EP₃、EP₄と呼ばれている (Negishi M. et al, J. Lipid Mediators Cell Signaling 12, 379-391 (1995))。

EP,受容体は、TNF-α産生抑制、IL-10産生増強に関与している と考えられているため、EP。受容体に結合する化合物は、免疫疾患(筋萎縮 性側索硬化症(ALS)、多発性硬化症、シェーグレン症候群、慢性関節リ ウマチ、全身性エリテマトーデス等の自己免疫疾患、臓器移植後の拒絶反応 など)、アレルギー性疾患(例えば、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アレ ルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、食物アレルギーなど)、神経細胞死、 月経困難症、早産、流産、禿頭症、緑内障などの網膜神経障害、勃起不全、 関節炎、肺傷害、肺線維症、肺気腫、気管支炎、慢性閉塞性呼吸器疾患、肝 10 傷害、急性肝炎、肝硬変、ショック、腎炎(急性腎炎、慢性腎炎)、腎不全、 循環器系疾患(高血圧、心筋虚血、慢性動脈閉塞症、振動病等)、全身性炎 症反応症候群、敗血症、血球貪食症候群、マクロファージ活性化症候群、ス チル (Still) 病、川崎病、熱傷、全身性肉芽腫、潰瘍性大腸炎、クローン病、 透析時の高サイトカイン血症、多臓器不全、骨疾患(骨折、再骨折、難治性 15 骨折、骨癒合不全、偽関節、骨軟化症、骨ページェット症、硬直性脊椎炎、 癌骨転移、変形性関節症およびそれらの類似疾患における骨・軟骨の破壊等) 等の予防および/または治療に有用であると考えられている。 さらに、骨の 手術後の骨形成(例えば、骨折後の骨形成、骨移植後の骨形成、人工関節術 後の骨形成、脊椎固定術後の骨形成、多発性骨髄腫、肺癌、乳癌等の外科手 20 術後の骨形成、その他骨再建術後の骨形成等)の促進・治癒促進剤、骨移植 代替療法、また、歯周疾患等における歯周組織の再生促進剤等として有用で あると考えられる。

8-アザプロスタグランジン誘導体として、例えば、次式(A)

WO 03/074483 PCT/JP03/02478

$$Q^{A}$$

$$Q^{A$$

(式中、 Q^{A} は、 $-COOR^{3A}$ 、テトラゾールー5ーイルおよび $-CONHR^{4A}$ からなる群より選択され;

A^Aは単結合またはシス二重結合であり;

5 B^Aは単結合またはトランス二重結合であり;

10

15

R^{2A}は、αーチエニル、フェニル、フェノキシ、モノ置換フェニルおよびモノ置換フェノキシからなる群より選択され、該置換基は、クロル、フルオル、フェニル、メトキシ、トリフルオロメチルおよび炭素数1ないし3のアルキルからなる群より選択され;

R 3 A は水素、炭素数 1 ないし 5 のアルキル、フェニルおよび p ービフェニル からなる群より選択され;

R⁴Aは-COR⁵Aおよび-SO₂R⁵Aからなる群より選択され;

R 5AはフェニルおよびC 1 ないし5のアルキルからなる群より選択される。)で示される化合物およびそのC 5 エピマーならびにカルボキシレート基またはテトラゾルー5 ーイル基を有するこれらの化合物のアルカリ金属、アルカリ土類金属およびアンモニウム塩が報告されている(特開昭 53-21159 号(US 4,177,346)明細書参照。)。

さらに、同明細書には、次式 (A')



(式中、W^Aは、-COOR^{3A}、テトラゾール-5-イル、N-(アシルオキシメチル)テトラゾール-5-イル(アシルオキシ基は炭素数2~5である)、N-(フタリジル-5-イル)ーテトラゾール-5-イルおよびN-(テトラヒドロピラン-5-イル)ーテトラゾール-5-イルからなる群から選択され、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物およびそのC5エピマーならびにカルボキシレート基またはテトラゾル-5-イル基を有するこれらの化合物のアルカリ金属、アルカリ土類金属およびアンモニウム塩が記載されている。

10 また、次式(B)

5

20

$$\begin{array}{ccc}
O & (CH_2)_{nB} \\
N & COOR^{2B}
\end{array}$$

$$\begin{array}{cccc}
R^{1B} & (B)
\end{array}$$

(式中、R¹⁸は直鎖状または分岐鎖状の飽和あるいは不飽和の1~10個の 炭素原子を有する脂肪炭化水素残基あるいは3~7個の炭素原子を有する環 状脂肪族炭化水素であって、これらは次のもの、すなわち

- 15 a) 直鎖状または分岐鎖状の1~5の炭素原子を有するアルコキシー、アルキルチオー、アルケニルオキシー、あるいはアルケニルチオ残基、
 - b) フェノキシ残基(これはそれ自身1~3個の炭素原子を有する、場合によってはハロゲン置換されたアルキル基、ハロゲン原子、場合によってはハロゲン置換されたフェノキシ残基あるいは1~4個の炭素原子を有するアルコキシ残基によってモノーあるいはジー置換されていてよい)、

15

- c) フリルオキシー、チエニルオキシーあるいはベンジルオキシ残基(これらはそれ自身1~3個の炭素原子を有する、場合によってはハロゲン置換アルキル基、ハロゲン原子あるいは1~4個の炭素原子を有するアルコキシ基によって核がモノーあるいはジー置換されていてよい)、
- 5 d) トリフルオルメチルーあるいはペンタフルオルエチル基、
 - e) 3~7個の炭素原子を有するシクロアルキル残基、
 - f) フェニルー、チエニルーあるいはフリル残基(これらはそれ自身1~3個の炭素原子を有する、場合によってはハロゲン置換されたアルキル基、ハロゲン原子あるいは1~4個の炭素原子を有するアルコキシ基によってモノーあるいはジー置換されていてよい)によって置換されていてもよく、

R^{2B}は直鎖状または分岐鎖状の飽和あるいは不飽和の1~6個の炭素原子を 有する脂肪族あるいは環状脂肪族炭化水素残基あるいは7もしくは8個の炭 素原子を有する芳香脂肪族炭化水素残基であり、そして

nBは2、3あるいは4なる数である。)で示されるピロリドンならびにこれらの化合物の遊離の酸およびそれらの生理学的に受容され得る金属塩あるいはアミン塩が報告されている(特開昭 52-5764 号(DT 2,528,664)明細書参照。)。

他にも、同様のピロリドン誘導体が開示されている(特開昭 52-73865 号(BE 849,346) 明細書および特開昭 52-133975 号(BE 854,268) 明細書参照。)。

20 また、次式(C)

$$R^{C} = \begin{array}{c} X^{1C} \\ X^{3C} \\ X^{2C} \\ X^{4C} \\ X^{2C} \\ X^{4C} \\ R^{2C} \\ \end{array} \xrightarrow{R^{4C}} \begin{array}{c} (CH_2)_{nC} \\ COOH \\ R^{6C} \\ (CH_2)_{mC} \\ \end{array}$$
 (C)

(式中、X^{1c}およびX^{2c}はCH₂基またはCO基であり、X^{3c}は窒素原子またはCH基、R^cは水素原子または水酸基であり、R^{1c}およびR^{2c}はCH₂基

10

またはCO基であり、 R^{3C} は CH_2 基、NH基または酸素原子であり、 R^{4C} はNH基、 CH_2 基またはCO基であり、 R^{5C} は CH_2 基またはNH基であり、 R^{6C} は CH_2 基またはCO基であり、mCは $O\sim4$ 、nCは $O\sim5$ である。)で示される化合物およびその薬学的に許容される塩が報告されている(EP 572,365 号明細書参照。)。

また、次式(D)

O COOH
$$R^{3D} R^{1D}$$

$$R^{2D} OH$$
(D)

(式中、 R^{1D} が水素原子またはエチル基を表わすとき、 R^{2D} は水素原子またはメチル基、および R^{3D} は水素原子を表わし、または R^{1D} はメチル基を表わすとき、 R^{2D} が水素原子、および R^{3D} がメチル基を表わす。)で示される化合物、またはその薬学的に許容される塩が報告されている。他にも、同様の8-アザプロスタン酸誘導体が開示されている(特開昭 51-127068 号明細書、特開昭 51-128961 号明細書、および特開昭 52-100467 号(GB 1,523,178)明細書参照。)。

15 さらに、次式 (E)、(E') および (E")

WO 03/074483

PCT/JP03/02478

ÒН

(ただし、 R^E はエステル残基を表わし、点線は二重結合が存在するかまたは存在しないことを表わし、波線は α 一配位または β 一配位を表わす。)で示される化合物が開示されている(特開昭 51-1461 号明細書参照。)。

また、次式 (F)

5

(式中、 R^{1F} は水素原子、メチル基またはエチル基を、 R^{2F} 、 R^{3F} および R^{4F} は同一または異なって夫々水素原子またはメチル基を示し、 R^{F} は次式

(式中、 R^{5F} は水素原子、メチル基またはエチル基を、 R^{6F} はメチル基、エチル基またはアセチル基を示し、 R^{7F} および R^{8F} は相異なって夫々水素原子または炭素数 $1\sim 3$ の直鎖アルキル基を示す。)

からなる群から選ばれた基を示す。ただしR^{7F}およびR^{8F}が共に水素原子を

示す場合 R^{5F} はメチル基またはエチル基を示し、また、 R^{5F} がメチル基を、 R^{2F} 、 R^{3F} 、 R^{4F} 、 R^{7F} および R^{8F} がすべて水素原子を示す場合は、 R^{1F} はエチル基を示すものとする。)

で示されるプロスタグランジン誘導体が開示されている(特開昭 52-142060 号(BE 852,941)明細書参照。)。さらに、同様のプロスタグランジン誘導 体が開示されている(特開昭 51-138671 号(BE 839,761)明細書参照。)。

また、次式 (G) および (G')

10 (各式中、 R^G は水素、1ないし4の炭素原子の低級アルキル基、あるいは R^G が水素である化合物の場合の医薬として許容されうる非毒性塩であり; Zはトランス二重結合或いは飽和結合であり; 波線は α 或いは β 配位、或いはその混合物を表わす)

で示される群から選ばれるラセミ体化合物が開示されている (特開昭 51-15 143663 号 (BE 841,165) 明細書参照。)。

発明の開示

本発明者らは、 EP_2 受容体に特異的に結合し、また強いアゴニスト活性を示す化合物を見出すべく鋭意研究した結果、一般式(I)で示される $\mathrm{8-P}$

15

20

ザープロスタグランジン誘導体化合物が、この目的にかなうことを見出し、本発明を完成した。さらに、本発明者らは、 EP_2 受容体に結合し、かつ EP_4 受容体にも結合する化合物をも見出した。 EP_2 および EP_4 両受容体に結合する化合物では両受容体に関連する疾患に対して相加または相乗効果が期待できる。

すなわち、本発明は、

(1) 一般式(I)

(式中、Tは、(1)酸素原子、または(2)硫黄原子を表わし、

10 Xは、(1)-CH₂-基、(2)-O-基、または(3)-S-基を表わし、AはA¹またはA²を表わし、

 A^1 は、(1) $1\sim 2$ 個のC $1\sim 4$ アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC $2\sim 8$ アルキレン基、(2) $1\sim 2$ 個のC $1\sim 4$ アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC $2\sim 8$ アルケニレン基、または(3) $1\sim 2$ 個のC $1\sim 4$ アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC $2\sim 8$ アルキニレン基を表わし、

 A^2 は $-G^1-G^2-G^3-$ 基を表わし、

 G^2 は、(1)ーYー基、(2)ー環1ー基、(3)ーYー環1ー基、(4)ー環1ーYー基、または、(5)ーYーC 1 \sim 4 アルキレンー環1 一基を表わし、

Yは、(1)-S-基、(2)-SO-基、(3)-SO₂-基、(4)-O-基、または、

(5)-NR1-基を表わし、

 R^{1} は、(1)水素原子、(2) C 1 \sim 1 0 7 ν τ ν 基を表わし、

 G^3 は、(1)単結合、(2) $1\sim 2$ 個のC $1\sim 4$ T N 中心基で置換されていてもより直鎖のC $1\sim 4$ T N 中心基で置換されていてもよい直鎖のC $1\sim 4$ T N 中心基で置換されていてもよい直鎖のC $1\sim 4$ T N 中心基で置換されていてもよい直鎖のD $1\sim 4$ T $1\sim 2$ 個のD $1\sim 4$ $1\sim$

Dは、D¹またはD²を表わし、

10 D¹は、(1)-COOH基、(2)-COOR²基、(3)テトラゾール-5-イル基、 または(4)-CONR³SO₂R⁴基を表わし、

 R^2 は、(1)C $1 \sim 1$ O アルキル基、(2)フェニル基、(3)フェニル基で置換されたC $1 \sim 1$ O アルキル基、または(4)ビフェニル基を表わし、

R³は、(1)水素原子、または(2)C1~10アルキル基を表わし、

15 R⁴は、(1)C1~10アルキル基、または(2)フェニル基を表わし、 D²は、(1)-CH₂OH基、(2)-CH₂OR⁵基、(3)水酸基、(4)-OR⁵基、(5) ホルミル基、(6)-CONR⁶R⁷基、(7)-CONR⁶SO₂R⁸基、(8)-CO-(NH-アミノ酸残基-CO)_m-OH基、(9)-O-(CO-アミノ酸残基-NH)_m-H基、(10)-COOR⁹基、(11)-OCO-R¹⁰基、(12)-COO-20 Z¹-Z²-Z³基、

(13)
$$NH \longrightarrow 0$$
 $NH \longrightarrow 0$ $NH \longrightarrow$

を表わし、

R5はC1~10アルキル基を表わし、

R⁶およびR⁷は、それぞれ独立して、(1)水素原子、または(2)C1~10Tル

キル基を表わし、

R®はフェニル基で置換されたC1~10アルキル基を表わし、

 R^9 は、 $(1)C1\sim10$ アルキル基、 $C1\sim10$ アルコキシ基、またはハロゲン原子から選ばれる $1\sim3$ 個の置換基で置換されていてもよいビフェニル基で

5 置換された $C1\sim10$ アルキル基、または $(2)C1\sim10$ アルキル基、 $C1\sim10$ アルコキシ基、または $(2)C1\sim10$ アルコキシ基、または $(2)C1\sim10$ アルキル基、 $(2)C1\sim10$ アルキル

 R^{10} は、(1)フェニル基、または(2)C $1\sim 1$ 0 アルキル基を表わし、mは1または2を表わし、

 Z^{1} は、(1)C $1 \sim 1$ 5 アルキレン基、(2)C $2 \sim 1$ 5 アルケニレン基、または(3) C $2 \sim 1$ 5 アルキニレン基を表わし、

 Z^2 は、(1)-CO-基、(2)-OCO-基、(3)-COO-基、(4)-CONR^{Z1}-基、(5)-NR^{Z2}CO-基、(6)-O-基、(7)-S-基、(8)-SO₂-基、(9)-SO₂-NR^{Z2}-基、(10)-NR^{Z2}SO₂-基、(11)-NR^{Z3}-基、(12)-N

15 R²⁴CONR²⁵-基、(13)-NR²⁶COO-基、(14)-OCONR²⁷-基、 または(15)-OCOO-基を表わし、

 Z^3 は、(1)水素原子、(2)C $1\sim 1$ 5 アルキル基、(3)C $2\sim 1$ 5 アルケニル基、(4)C $2\sim 1$ 5 アルキニル基、(5)環 Z、または(6)C $1\sim 1$ 0 アルコキシ基、C $1\sim 1$ 0 アルキルチオ基、C $1\sim 1$ 0 アルキルーNR 28 - 基、または環Zで

環 Z は、(1)一部または全部が飽和されていてもよいC 3~1 5 の単環、二環または三環式炭素環アリール、または(2)酸素原子、窒素原子、および硫黄原子から選択される 1~4 個のヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい 3~1 5 員の単環、二環または三環式ヘテロ環アリールを表わ

25 し、 R^{Z1} 、 R^{Z2} 、 R^{Z3} 、 R^{Z4} 、 R^{Z5} 、 R^{Z6} 、 R^{Z7} 、および R^{Z8} は、それぞれ独

置換されたC1~10アルキル基を表わし、

20

立して、水素原子またはC1~15アルキル基を表わし、

R²¹とZ³基は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、5~7員の 単環飽和ヘテロ環を表わしてもよく、上記ヘテロ環はさらに酸素原子、窒素 原子または硫黄原子から選択される1個のヘテロ原子を含んでもよく、

5 環Z、および R^{z_1} と Z^{3} が結合している窒素原子と一緒になって表わされる単環飽和ヘテロ環は、下記(1) \sim (4)から選択される、 $1\sim3$ 個の基で置換されてもよく;

(1)C1~15アルキル基、(2)C2~15アルケニル基、(3)C2~15アルキニル基、(4)C1~10アルコキシ基、C1~10アルキルチオ基、またはC

10 $1 \sim 10$ アルキルーNR²⁹ー基で置換されたC1 ~ 10 アルキル基;

R²⁹は水素原子、またはC1~10アルキル基を表わし、

Eは、E¹またはE²を表わし、

20

 R^{11} は、(1)C $1\sim 1$ 0 アルキル基、(2)C $1\sim 1$ 0 アルキルチオ基、(3)C $3\sim 8$ シクロアルキル基で置換されたC $1\sim 1$ 0 アルキル基、(4)環 2 で置換されたC $1\sim 1$ 0 アルキル基、または(5) $-W^1-W^2-$ 環 2 で置換されたC $1\sim 1$ 0 アルキル基を表わし、

 W^1 は、(1)-O-基、(2)-S-基、(3)-SO-基、(4)-SO $_2$ -基、(5)-N R^{11-1} -基、(6)カルボニル基、(7)-N R^{11-1} SO $_2$ -基、(8)カルボニルアミノ基、または(9)アミノカルボニル基を表わし、

 R^{11-1} は、(1)水素原子、(2)C $1\sim 1$ 0 アルキル基、または(3)C $2\sim 1$ 0 アシル基を表わし、

 W^2 は、(1)単結合、または(2) C 1 \sim 4 T ν + ν 基、ハロゲン原子、または水酸基で置換されていてもよい C 1 \sim 8 T ν + ν 基を表わし、

25 E²は、(1)U¹-U²-U³基、または(2)環 4 基を表わし、

 U^1 は、(1)C $1\sim 4$ アルキレン基、(2)C $2\sim 4$ アルケニレン基、(3)C $2\sim 4$ アルキニレン基、(4)- 環 3 - 基、(5)C $1\sim 4$ アルキレン基- 環 3 - 基、(6)C $2\sim 4$ アルケニレン基- 環 3 - 基、または(7)C $2\sim 4$ アルキニレン基- 環 3 - 基を表わし、

5 U²は、(1)単結合、(2)-CH₂-基、(3)-CHOH-基、(4)-O-基、(5)-S-基、(6)-SO-基、(7)-SO₂-基、(8)-NR¹²-基、(9)カルボニル基、(10)-NR¹²SO₂-基、(11)カルボニルアミノ基、または(12)アミノカルボニル基を表わし、

 R^{12} は、(1)水素原子、(2)C $1\sim1$ 0 アルキル基、または(3)C $2\sim1$ 0 アシル基を表わし、

U³は、(1)C1~10アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ基、アルキルチオ基、およびNR¹³R¹⁴基から選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよいC1~8アルキル基、(2)C1~10アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ基、アルキルチオ基、および−NR¹³R¹⁴基から選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよいC2~8アルケニル基、(3)C1~10アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ基、アルキルチオ基、および−NR¹³R¹⁴基から選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよいC2~8アルキニル基、(4)環4基で置換されているC1~8アルキル基、または(5)環4基を表わし、

20 R¹³およびR¹⁴は、それぞれ独立して、(1)水素原子、または(2)C1~10ア ルキル基を表わし、

環1、環2、環3、または環4は、 $1\sim5$ 個のRで置換されていてもよく、Rは、(1)C $1\sim1$ 0 アルキル基、(2)C $2\sim1$ 0 アルケニル基、(3)C $2\sim1$ 0 アルキニル基、(4)C $1\sim1$ 0 アルコキシ基、(5)C $1\sim1$ 0 アルキルチオ基、

25 (6)ハロゲン原子、(7)水酸基、(8)ニトロ基、(9)-NR¹⁵R¹⁶基、(10)C1~1 0アルコキシ基で置換されたC1~10アルキル基、(11)1~3個のハロゲン

10

原子で置換された $C1\sim10$ アルキル基、 $(12)1\sim3$ 個のハロゲン原子で置換された $C1\sim10$ アルコキシ基で置換された $C1\sim10$ アルキル基、(13)-N $R^{15}R^{16}$ 基で置換された $C1\sim10$ アルキル基、(14)環 5 基、(15)-0-環 5 基、(16)環 5 基で置換された $C1\sim10$ アルキル基、(17)環 5 基で置換された $C2\sim10$ アルケニル基、(18)環 5 基で置換された $C2\sim10$ アルケニル基、(18)環 5 基で置換された $C2\sim10$ アルキニル基、(19)環 5 基で置換された $C1\sim10$ アルキル基、(21)COOR 17 基、(22)1~4個のハロゲン原子で置換された $C1\sim10$ アルコキシ基、(23)ホルミル基、(24)ヒドロキシ基で置換された $C1\sim10$ アルキル基、または (25)C2~10アシル基を表わし、 $C1\sim10$ アルキル基を表わし、 $C1\sim10$

環 5 は、下記(1) \sim (9)から選択される $1\sim3$ 個の置換基で置換されていてもよく;

(1)C1~10アルキル基、(2)C2~10アルケニル基、(3)C2~10アルキ 15 ニル基、(4)C1~10アルコキシ基、(5)C1~10アルコキシ基で置換され たC1~10アルキル基、(6)ハロゲン原子、(7)水酸基、(8)1~3個のハロゲ ン原子で置換されたC1~10アルキル基、(9)1~3個のハロゲン原子で置 換されたC1~10アルコキシ基で置換されたC1~10アルキル基; 環1、環2、環3、環4、および環5は、各々独立して

20 (1)一部または全部が飽和されていてもよいC3~15の単環、二環または三環式炭素環アリール、または(2)1~4個の窒素原子、1~2個の酸素原子および/または1~2個の硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい3~15員の単環、二環または三環式ヘテロ環アリールを表わす。

25 ただし、

1) EがE²を表わし、E²がU¹—U²—U³基を表わし、かつU¹がC2アル

10

15

キレン基またはC2アルケニレン基を表わすとき、 U^2 は-CHOH-基を表わさず、

- 2) U^3 が少なくともひとつの水酸基によって置換された $C1\sim8$ アルキル基を表わすとき、 U^1 — U^2 はC2アルキレン基またはC2アルケニレン基を表わさず、
 - 3) AがA¹を表わし、かつDがD¹を表わすとき、EはE¹を表わさず、
- 4) Tが酸素原子を表わし、Xが $-CH_2$ -基を表わし、Dが D^1 を表わし、 D^1 がCOOH基を表わし、Aが A^1 を表わし、 A^1 が直鎖のC2-8アルキレン基を表わし、Eが E^2 を表わし、 E^2 が U^1 - U^2 - U^3 を表わし、 U^1 がC1 ~ 4 アルキレン基を表わし、かつ U^3 が $C1\sim 8$ アルキル基を表わすとき、 U^2 は単結合、 $-CH_2$ -基、 $-NR^{12}$ -基、またはカルボニル基を表わさず、
- 5) Tが酸素原子を表わし、Xが $-CH_2$ -基を表わし、Dが D^1 を表わし、 D^1 がCOOH基を表わし、Aが A^2 を表わし、 G^1 が $C1\sim 4$ rルキレン基を表わし、 G^2 が-O-基または $-NR^1$ -基を表わし、 G^3 が単結合または $C1\sim 4$ rルキレン基を表わし、Eが E^2 を表わし、 E^2 が U^1 - U^2 - U^3 を表わし、 U^1 が $C1\sim 4$ rルキレン基を表わし、かつ U^3 が $C1\sim 8$ rルキル基を表わすとき、 U^2 は単結合、 $-CH_2$ -基、 $-NR^{12}$ -基、またはカルボニル基を表わさず、
- 6) Tが酸素原子を表わし、Xが $-CH_2$ -基を表わし、Dが D^1 を表わし、20 Eが E^2 を表わし、 E^2 が U^1 - U^2 - U^3 を表わし、 U^1 が C^2 アルキレン基または C^2 アルケニレン基を表わし、かつ U^2 が-CO-基を表わすとき、Aが A^1 を表わさず、
- 7) 4-[(2-{(2R)-2-[(1E, 3S)-3-ヒドロキシーオクト-1-エニル]-5-オキソーピロリジン-1-イル} エチル)チオ]
 25 ブタン酸および4-{2-[(R)-2-((E)-3-ヒドロキシーオクト-1-エニル)-5-オキソーピロリジン-1-イル]-エチル}-安息

香酸を除く。)

で示される8-アザプロスタグランジン誘導体化合物、それらの薬理学的に 許容される塩、またはそれらのシクロデキストリン包接化合物、

- (2) それらの製造方法、および
- 5 (3) それらを有効成分として含有する薬剤に関する。

本明細書中、C1~4アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチール基およびそれらの異性体である。

本明細書中、C1~8アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびそれらの異性体であ 10 る。

本明細書中、C1~10アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル基およびそれらの異性体である。

本明細書中、C1~15アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブ 15 チル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデ シル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル基およびそれら の異性体である。

本明細書中、C2~8アルケニル基とは、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル基およびそれらの異20 性体である。

本明細書中、C2~10アルケニル基とは、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル基およびそれらの異性体である。

本明細書中、C2~15アルケニル基とは、エテニル、プロペニル、ブテ 25 ニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセ ニル、ウンデセニル、ドデセニル、トリデセニル、テトラデセニル、ペンタ

デセニル基およびそれらの異性体である。

本明細書中、C2~8アルキニル基とは、エチニル、プロピニル、プチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル基およびそれらの異性体である。

5 本明細書中、C2~10アルキニル基とは、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル基およびそれらの異性体である。

本明細書中、C2~15アルキニル基とは、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル、ウンデシニル、ドデシニル、トリデシニル、テトラデシニル、ペンタデシニル基およびそれらの異性体である。

本明細書中、直鎖のC1~4アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレンおよびテトラメチレン基である。

本明細書中、直鎖のC2~8アルキレン基とは、エチレン、トリメチレン、 15 テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレンおよび オクタメチレン基である。

本明細書中、C1~4アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン基およびそれらの異性体である。

本明細書中、C1~15アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメ 20 チレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレ ン、オクタメチレン、ノナメチレン、デカメチレン、ウンデカメチレン、ド デカメチレン、トリデカメチレン、テトラデカメチレン、ペンタデカメチレ ン基およびそれらの異性体である。

本明細書中、直鎖のC2~4アルケニレン基とは、エテニレン、プロペニ 25 レンおよびブテニレン基である。

本明細書中、直鎖のC2~8アルケニレン基とは、基中に1個または2個

15

の二重結合を有している、エテニレン、プロペニレン、ブテニレン、ブタジ エニレン、ペンテニレン、ペンタジエニレン、ヘキセニレン、ヘキサジエニ レン、ヘプテニレン、ヘプタジエニレン、オクテニレンおよびオクタジエニ レン基である。

5 本明細書中、C2~4アルケニレン基とは、エテニレン、プロペニレン、 ブテニレン基およびそれらの異性体である。

本明細書中、C2~15アルケニレン基とは、エテニレン、プロペニレン、 ブテニレン、ペンテニレン、ヘキセニレン、ヘプテニレン、オクテニレン、 ノネニレン、デセニレン、ウンデセニレン、ドデセニレン、トリデセニレン、 テトラデセニレン、ペンタデセニレン基およびそれらの異性体である。

本明細書中、直鎖のC2~4アルキニレン基とは、エチニレン、プロピニレンおよびブチニレン基である。

本明細書中、直鎖のC2~8アルキニレン基とは、基中に1個または2個の三重結合を有している、エチニレン、プロピニレン、ブチニレン、ブタジイニレン、ペンチニレン、ペンタジイニレン、ヘキシニレン、ヘキサジイニレン、ヘプチニレン、ヘプタジイニレン、オクチニレンおよびオクタジイニレン基である。

本明細書中、C2~4アルキニレン基とは、エチニレン、プロピニレン、 ブチニレン基およびそれらの異性体である。

20 本明細書中、C 2~1 5アルキニレン基とは、エチニレン、プロピニレン、 ブチニレン、ペンチニレン、ヘキシニレン、ヘプチニレン、オクチニレン、 ノニニレン、デシニレン、ウンデシニレン、ドデシニレン、トリデシニレン、 テトラデシニレン、ペンタデシニレン基およびそれらの異性体である。

本明細書中、C1~10アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポ 25 キシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オク チルオキシ、ノニルオキシ、デシルオキシ基およびそれらの異性体である。

本明細書中、C1~10アルキルチオ基とは、メチルチオ、エチルチオ、 プロピルチオ、ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオ、 オクチルチオ、ノニルチオ、デシルチオ基およびそれらの異性体である。

本明細書中、C3~8シクロアルキル基とは、シクロプロピル、シクロブ 5 チル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル 基である。

本明細書中、C2~10アシル基とは、エタノイル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、ノナノイル、デカノイル基およびそれらの異性体である。

10 本明細書中、ビフェニル基とは、2-フェニルフェニル基、3-フェニルフェニル基、および4-フェニルフェニル基である。

一般式(I)中、ハロゲン原子とはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子を意味する。

本明細書中、-CO-(NH-アミノ酸残基-CO)_m-OH基、および-O-(CO-アミノ酸残基-NH)_m-H基中のアミノ酸とは、天然のアミノ酸または異常アミノ酸を意味し、例えば、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、トレオニン、システイン、メチオニン、プロリン、アスパラギン、グルタミン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、アスパラギン酸、グルタミン酸、リジン、アルギニン、ヒスチジン、β-アラニン、シスタチオニン、シスチン、ホモセリン、イソロイシン、ランチオニン、ノルロイシン、ノルバリン、オルニチン、サルコシン、チロニン等が含まれる。

また、 $-CO-(NH-アミノ酸残基-CO)_m-OH基、および-O-(CO-アミノ酸残基-NH)_m-H基には、アミノ基が保護基によって保護されたものも含まれる。$

本明細書中、環1、環2、環3、環4、環5、または環Zによって表わさ

25

れる一部または全部が飽和されていてもよいC3~15の単環、二環、また は三環式炭素環アリールとしては、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、 シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シク ロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロドデカン、シクロトリ ドデカン、シクロテトラデカン、シクロペンタデカン、シクロペンテン、シ 5 クロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シ クロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、 ペンタレン、パーヒドロペンタレン、アズレン、パーヒドロアズレン、イン デン、パーヒドロインデン、インダン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、 テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン、ヘプタレン、パーヒドロ 10 ヘプタレン、ビフェニレン、asーインダセン、sーインダセン、アセナフ チレン、アセナフテン、フルオレン、フェナレン、フェナントレン、アント ラセン、スピロ「4.4]ノナン、スピロ[4.5]デカン、スピロ[5. 5] ウンデカン、ビシクロ [2.2.1] ヘプタン、ビシクロ [2.2.1] ヘプター2-エン、ビシクロ[3.1.1] ヘプタン、ビシクロ[3.1. 15 1] ヘプター2ーエン、ビシクロ「2.2.2] オクタン、ビシクロ[2. 2. 2] オクター2ーエン、アダマンタン、ノルアダマンタン等が挙げられ る。

10

15

ン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チオピラン、 チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、 フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、 オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、 チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラ ン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、ジチア ナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、 フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シン ノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ク ロメン、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、 ベンゾチエピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピ ン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾト リアゾール、カルバゾール、β-カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジ ベンゾフラン、キサンテン、ジベンゾチオフェン、フェノチアジン、フェノ キサジン、フェノキサチイン、チアンスレン、フェナントリジン、フェナン トロリン、ペリミジン環等が挙げられる。

また、1~4個の窒素原子、1~2個の酸素原子および/または1~2個の硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む、一部または全部飽和された3~15員の単環、二環または三環式ヘテロ環アリールとしては、アジリジン、20 アゼチジン、アゾカン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリン、ピラゾリン、ピラゾリン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ジヒドロピリミジン、デトラヒドロピリミジン、ジヒドロピリミジン、デトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、デトラヒドロアゼピン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、

10

15

20

25

テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、 ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラ ン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、 チイラン、チエタン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒ ドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒド ロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオ キサゾール (オキサゾリジン)、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロ イソオキサゾール (イソオキサゾリジン)、ジヒドロチアゾール、テトラヒ ドロチアゾール (チアゾリジン)、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロ イソチアゾール (イソチアゾリジン)、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフ ラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール(オキ サジアゾリジン)、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒド ロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、 テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジア ゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジ ヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール(チアジアゾリジン)、 ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラ ヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パー ヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、 パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、 インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフ ラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロ ベンゾチオフェン、パーヒドロベンゾチオフェン、ジヒドロイソベンゾチオ フェン、パーヒドロイソベンゾチオフェン、ジヒドロインダゾール、パーヒ ドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロ キノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロ

PCT/JP03/02478

イソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロ フタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒド ロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パー ヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パー ヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒ 5 ドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒド ロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パ ーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベン ゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾー ル、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベン 10 ゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオキセパン、ジヒ ドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカル バゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロ アクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン、ジヒドロジ ベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフェン、テトラヒドロジベンゾフラン、 15 テトラヒドロジベンゾチオフェン、パーヒドロジベンゾフラン、パーヒドロ ジベンゾチオフェン、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、 ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベン ゾジチアン環等が挙げられる。

本明細書中、一部または全部が飽和されていてもよいC3~10の単環、または二環式炭素環アリールとしては、シクロプロパン、シクロプタン、シクロプタン、シクロペンタン、シクロペキサン、シクロペプタン、シクロオクタン、シクロペンテン、シクロペナセン、シクロペプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロペキサジエン、シクロペプタジェン、シクロオクタジエン、ベンゼン、ペンタレン、パーヒドロペンタレン、アズレン、パーヒドロアズレン、インデン、パーヒドロインデン、イン

挙げられる。

5

ダン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン、スピロ [4.4] ノナン、スピロ [4.5] デカン、ビシクロ [2.2.1] ヘプタン、ビシクロ [2.2.1] ヘプター2ーエン、ビシクロ [3.1.1] ヘプタン、ビシクロ [3.1.1] ヘプター2ーエン、ビシクロ [2.2.2] オクタン、ビシクロ [2.2.2] オクター2ーエン、アダマンタン、ノルアダマンタン等が挙げられる。

本明細書中、1~4個の窒素原子、1~2個の酸素原子および/または1 ~2個の硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和 されていてもよい3~10員の単環、または二環式へテロ環アリールのうち、 1 ~ 4 個の窒素原子、1 ~ 2 個の酸素原子および/または1 ~ 2 個の硫黄原 10 子から選択されるヘテロ原子を含む、3~10員の単環、または二環式ヘテ ロ環アリールとしては、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾ ール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピ ン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チオピラン、 チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、 15 フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、 オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、 チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラ ン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、ジチア ナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、 20 フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シン

25 また、 $1\sim4$ 個の窒素原子、 $1\sim2$ 個の酸素原子および/または $1\sim2$ 個 の硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和された

ノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ク

ロメン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール等が

3~10員の単環、または二環式へテロ環アリールとしては、アジリジン、 アゼチジン、アゾカン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリ ジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピ ラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペ リジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロ 5 ピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピ リダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼ ピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、 テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、 ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラ 10 ン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、 チイラン、チエタン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒ ドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒド ロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオ キサゾール (オキサゾリジン)、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロ 15 イソオキサゾール (イソオキサゾリジン)、ジヒドロチアゾール、テトラヒ ドロチアゾール (チアゾリジン)、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロ イソチアゾール (イソチアゾリジン)、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフ ラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール(オキ サジアゾリジン)、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒド 20 ロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、 テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジア ゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジ ヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール(チアジアゾリジン)、 ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラ 25 ヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パー

ヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、 パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、 インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフ ラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロ ベンゾチオフェン、パーヒドロベンゾチオフェン、ジヒドロイソベンゾチオ フェン、パーヒドロイソベンゾチオフェン、ジヒドロインダゾール、パーヒ ドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロ キノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロ イソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロ フタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒド 10 ロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パー ヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パー ヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒ ドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒド ロベングチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベングオキサゾール、パ 15 ーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベン ゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾー ル、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、ジオキサインダン、 ベンゾジオキサン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン環等が挙 20 げられる。

本明細書中、一部または全部が飽和されていてもよいC3~7の単環式炭素環アリールとしては、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロペキサン、シクロペプタン、シクロペンテン、シクロペキセン、シクロペプテン、シクロペンタジエン、シクロペキサジエン、シクロペプタジエン、ベンゼン等が挙げられる。

25 ン、ベンゼン等が挙げられる。

本明細書中、1~4個の窒素原子、1~2個の酸素原子および/または1

~2個の硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい3~7員の単環式ヘテロ環アリールのうち、1~4個の窒素原子、1~2個の酸素原子および/または1~2個の硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む、3~7員の単環式ヘテロ環アリールとしては、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、イアブール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアブール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、チアジアガピン、チアジアガピン、チアジアガピン、チアジアガピン、チアジアガピン、チアジアガール、チアジン、チアジアジン、チアジアガピン、チアジアガピン等が挙げられる。

15

パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール (オ キサゾリジン)、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾー ル (イソオキサゾリジン)、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール (チアゾリジン)、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール (イソチアゾリジン)、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒド ロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール (オキサジアゾリジン)、 ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、 テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサ ゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒド ロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾー 10 ル、テトラヒドロチアジアゾール (チアジアゾリジン)、ジヒドロチアジン、 テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、 ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジ ヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジア ゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、ジオキソラン、ジオ キサン、ジチオラン、ジチアン環等が挙げられる。

本明細書中、C5または6の単環式炭素環アリールとしては、シクロペン タン、シクロヘキサン、シクロペンテン、シクロヘキセン、ベンゼン等が挙 げられる。

本明細書中、1~4個の窒素原子、1~2個の酸素原子および/または1 20 ~2個の硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和 されていてもよい5または6員の単環式へテロ環アリールのうち、1~4個 の窒素原子、1~2個の酸素原子および/または1~2個の硫黄原子から選 択されるヘテロ原子を含む、5または6員の単環式ヘテロ環アリールとして は、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、 25 ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、フラン、ピラン、チオフェ

15

20

ン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラ ザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、チアジアゾール、 チアジン、チアジアジン等が挙げられる。

また、1~4個の窒素原子、1~2個の酸素原子および/または1~2個の硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和された5または6員の単環式ヘテロ環アリールとしては、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリジン、ピラゾリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン等が挙げられる。

本明細書中、少なくとも一つの窒素原子を含み、さらに $1\sim2$ 個の酸素原子および/または $1\sim2$ 個の硫黄原子を含んでいてもよい、一部または全部が飽和されていてもよい $3\sim1$ 5員の単環、二環または三環式へテロ環アリールのうち、少なくとも一つの窒素原子を含み、さらに $1\sim2$ 個の酸素原子および/または $1\sim2$ 個の硫黄原子を含んでいてもよい、 $3\sim1$ 5員の単環、二環または三環式へテロ環アリールとしては、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、インドール、イソインドール、インダゾール、プリン、ベンゾイミダゾール、ベンゾアゼピン、ベングジアゼピン、ベング・リアゾール、カルバゾール、 β ーカルボリン、フェノチアジン、フェノキサジン、ペリミジン等が挙げられる。

また、少なくとも一つの窒素原子を含み、さらに1~2個の酸素原子および/または1~2個の硫黄原子を含んでいてもよい、一部または全部が飽和された3~15員の単環、二環または三環式へテロ環アリールとしては、アジリジン、アゼチジン、アゾカン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリ

10

15

20

25

ジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、 ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジ ヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒ ドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジア ゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、ジヒドロオキサ ゾール、テトラヒドロオキサゾール (オキサゾリジン)、ジヒドロイソオキ サゾール、テトラヒドロイソオキサゾール(イソオキサゾリジン)、ジヒド ロチアゾール、テトラヒドロチアゾール(チアゾリジン)、ジヒドロイソチ アゾール、テトラヒドロイソチアゾール(イソチアゾリジン)、ジヒドロフ ラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロ オキサジアゾール (オキサジアゾリジン)、ジヒドロオキサジン、テトラヒ ドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、 ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピ ン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒド ロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾー ル (チアジアゾリジン)、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒ ドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テト ラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テ トラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオ モルホリン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロインダゾール、パーヒ ドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロ キノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロ イソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロ フタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒド ロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パー ヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パー

10

15

ヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾオキサ ジールホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾア ゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、デトラヒドロベンゾアゼピン、デトラヒドロベンゾンブゼピン、ジヒドロブンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン等が挙げられる。

本明細書中、少なくとも一つの窒素原子を含み、さらに1~2個の酸素原子および/または1~2個の硫黄原子を含んでいてもよい、一部または全部が飽和されていてもよい5~7員の単環式へテロ環アリールのうち、少なくとも一つの窒素原子を含み、さらに1~2個の酸素原子および/または1~2個の硫黄原子を含んでいてもよい、5~7員の単環式へテロ環アリールとしては、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール等が挙げられる。

また、少なくとも一つの窒素原子を含み、さらに1~2個の酸素原子および/または1~2個の硫黄原子を含んでいてもよい、一部または全部が飽和された5~7員の単環式へテロ環アリールとしては、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピラゾリン、ジヒドロピラジン、デトラヒドロピリジン、アトラヒドロピリジン、デトラヒドロピリジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピ

20

25

ン、チオモルホリン等が挙げられる。

ン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、 ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール(オキサゾリジン)、ジ ヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール(イソオキサゾリ ジン)、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール(チアゾリジン)、 ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール (イソチアゾリジン)、 5 ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テ トラヒドロオキサジアゾール (オキサジアゾリジン)、ジヒドロオキサジン、 テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジ アジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオ キサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、 10 パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチア ジアゾール (チアジアゾリジン)、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジ ン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピ ン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼ ピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリ

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。 例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキ ルチオ基、アルキレン基、アルケニレン基、アルキニレン基には直鎖のもの および分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における異 性体(E、Z、シス、トランス体)、不斉炭素の存在等による異性体(R、 S体、α、β配置、エナンチオマー、ジアステレオマー)、旋光性を有する 光学活性体 (D、L、d、1体)、クロマトグラフ分離による極性体(高極 性体、低極性体)、平衡化合物、回転異性体、これらの任意の割合の混合物、 ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

本発明においては、特に断わらない限り、当業者にとって明らかなように

20

記号 ... は紙面の向こう側(すなわち α -配置)に結合していることを表わし、 / は紙面の手前側(すなわち β -配置)に結合していることを表わし、 / は α -配置、 β -配置またはそれらの混合物であることを表わし、 / は、 α -配置と β -配置の混合物であることを表わす。

一般式 (I) で示される化合物は、公知の方法で薬理学的に許容される塩 に変換される。

薬理学的に許容される塩としては、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、アミン塩、酸付加塩等が挙げられる。

塩は、水溶性のものが好ましい。適当な塩としては、アルカリ金属(カリウム、ナトリウム等)の塩、アルカリ土類金属(カルシウム、マグネシウム等)の塩、アンモニウム塩、薬学的に許容される有機アミン(テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、リジン、アルギニン、NーメチルーDーグルカミン等)の塩が挙げられる。

酸付加塩は水溶性であることが好ましい。適当な酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、または酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩のような有機酸塩が挙げられる。

一般式 (I) で示される化合物およびそれらの塩は、溶媒和物に変換する こともできる。

25 溶媒和物は非毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な溶媒和物としては、例えば水、アルコール系の溶媒(例えば、エタノール等)のような溶

20

媒和物が挙げられる。

一般式 (I) で示される本発明化合物は、 α - 、 β - あるいは γ - シクロデキストリン、あるいはこれらの混合物を用いて、特公昭 50-3362 号、同 52-31404 号または同 61-52146 号明細書記載の方法を用いることによりシクロデキストリン包接化合物に変換することができる。シクロデキストリン包接化合物に変換することにより、安定性が増大し、また水溶性が大きくなるため、薬剤として使用する際好都合である。

一般式 (I) 中、Aとして好ましくは A^1 または A^2 であり、特に好ましくは A^2 である。

10 環1として好ましくは、一部または全部が飽和されていてもよいC3~1 0の単環、または二環式炭素環アリール、もしくは1~4個の窒素原子、1~2個の酸素原子および/または1~2個の硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい3~10員の単環、または二環式ヘテロ環アリールであり、特に好ましくは、一部または全部が飽和されていてもよいC3~7の単環式炭素環アリール、もしくは1~4個の窒素原子、1~2個の酸素原子および/または1~2個の硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい3~7員の単環式ヘテロ環アリールである。

最も好ましい環1はC5または6の単環式炭素環アリール、または1~4個の窒素原子、1~2個の酸素原子および/または1~2個の硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい5または6員の単環式ヘテロ環アリールであり、中でもフラン、チオフェン、オキサゾール、チアゾール、またはベンゼンが好ましい。

一般式 (I) 中、Dとして好ましくはD1またはD2であり、特に好ましく D1である。

D¹として好ましくは-COOH基、または-COOR²である。

10



 D^2 として好ましくは $-COO-Z^1-Z^2-Z^3$ である。

 Z^1 として好ましくは、 $C1\sim15$ アルキレン基であり、特に好ましくはC1~8アルキレン基であり、さらに好ましくは、 $C1\sim4$ アルキレン基である。

5 Z²として好ましくは、-CO-基、-OCO-基、-COO-基、-CO
NR Z¹基、-OCONR Z⁷基、-OCOO-基であり、特に好ましくはOCO-基、-OCONR Z⁷基、-OCOO-基である。

 Z^3 として好ましくは、 $C1\sim15$ アルキル基、または $C1\sim10$ アルコキシ基、 $C1\sim10$ アルキルチオ基、 $C1\sim10$ アルキル $-NRZ^8$ -基または 環Zで置換された $C1\sim10$ アルキル基であり、特に好ましくは $C4\sim12$ アルキル基である。

一般式(I)中、Tとして好ましくは、酸素原子、または硫黄原子であり、特に好ましくは酸素原子である。

一般式(I)中、Xとして好ましくは $-CH_2$ -基、-O-基、または-S-15 -基であり、特に好ましくは $-CH_2$ -基である。

- 一般式(I)中、Eとして好ましくはE²である。
- 一般式(I)で示される化合物のうち、好ましい化合物としては、
- 一般式(I-A)

$$X \xrightarrow{N} A^{2}D^{1} \qquad \text{(I-A)}$$

20 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、 一般式 (I-B)

$$X \xrightarrow{N^{\cdot}A^{2}D^{2}} (I-B)$$

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、 一般式 (I-C)

$$X \xrightarrow{N^{\cdot}A^{1}_{D^{1}}} I^{1}$$

5 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、 一般式 (I-D)

$$X \xrightarrow{N} A^{1}_{D^{2}} \qquad \text{(I-D)}$$

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、 一般式 (I-E)

$$X \xrightarrow{N} A^{2} D^{1} \qquad \text{(I-E)}$$

10

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、-般式(I-F)

$$X \xrightarrow{N^{\cdot}A^{2}_{\cdot}D^{2}} (i-F)$$

5

15



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物が挙げられる。

-般式 (I-A) で示される化合物のうち、好ましい化合物としては、-般式 (I-A1)

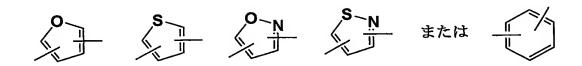
(式中、 G^{2A-1} は $-Y^a$ -環1-基を表わし、 Y^a は-S-基、 $-SO_2$ -基、-O-基、または $-NR_1$ -基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物が挙げられる。

-般式 (I-A) で示される化合物のうち、特に好ましい化合物としては、 -般式 (I-A1-a)

(式中、環6はC5または6の単環式炭素環アリール、または $1\sim4$ 個の窒素原子、 $1\sim2$ 個の酸素原子および/または $1\sim2$ 個の硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい5または6 員の単環式ヘテロ環アリールを表わし、 R^{100} は水素原子、またはC1 ~4 アルキル基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物が挙げられる。

環6として、特に好ましくはフラン、チオフェン、オキサゾール、チアゾール、またはベンゼンが挙げられる。具体的には、





で示される基であり、結合部位は同一炭素でなければどこでもよい。

-般式 (I-A) で示される化合物のうち、最も好ましくは、-般式 (I-A1-a1)

5

(式中、 U^{1a-1} は $C1\sim 4$ のアルキル基、 $C2\sim 4$ のアルケニル基、 $C2\sim 4$ のアルキニル基を表わし、 U^{2a-1} は-O-基、-S-基、-SO-基、-SO-基、-SO2 -基、-SO3 と同じ意味を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物であり、中でも、一般式(I-al-1)

10

(式中、 U^{3a-1} は $C1\sim8$ のアルキル基、または環4基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、および、一般式 (I -al-2)

$$V^a$$
 環 V^a $V^$



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物が好ましい。

また、一般式 (I-A1-a2)

- 5 (式中、環7は少なくとも一つの窒素原子を含み、さらに1~2個の酸素原子および/または1~2個の硫黄原子を含んでいてもよい、一部または全部が飽和されていてもよい3~15員の単環、二環または三環式へテロ環アリールを表わし、nは1~3の整数を表わす。その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、
- 10 一般式 (I-A1-a3)

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、-般式(I-A1-a4)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物が好ましい。

一般式 (I-A1-a4) で示される化合物のうち、特に好ましいのは

5

10

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物である。

環7としては、少なくとも一つの窒素原子を含み、さらに1~2個の酸素原子および/または1~2個の硫黄原子を含んでいてもよい、一部または全部が飽和されていてもよい5~7員の単環式へテロ環アリールが特に好ましい。

一般式 (I-E) で示される化合物のうち好ましい化合物としては、一般式 (I-E1)



(式中、すべての記号は前記の記載と同じ意味を表わす。) で示される化合物、および、一般式 (I-E2)

$$\mathbb{F}^{1}$$
 \mathbb{F}^{6} \mathbb{F}^{3} COOR¹⁰⁰ (I-E2)

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物が挙 5 げられる。

また、一般式(I-F)

$$X \xrightarrow{N} A^{2} D^{2} \qquad \text{(I-F)}$$

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、 一般式(I-G)

$$O \\ O \\ N \\ E^1$$
 (I-G)

10

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、および、

一般式(I-H)

$$\begin{array}{ccc}
S & A^2 & (I-H) \\
E^1 & & \end{array}$$

15 (式中、すべての記号は請求項1の記載と同じ意味を表わす。)で示される

化合物が好ましい。

一般式(I)で示される化合物のうち、特に好ましい化合物としては、

一般式 (Ia-1)

5 一般式 (Ia-2)

一般式 (Ia-3)

一般式(Ia-4)

10



一般式 (Ia-5)

一般式 (Ia-6)

5 一般式 (Ia-7)

一般式 (Ia-8)

一般式 (Ia-9)

O N OH

一般式 (Ia-10)

一般式 (Ia-11)

一般式(Ia-12)

5

一般式(Ia-13)

一般式(Ia-14)

(式中の記号は、前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物が挙げられる。

5 最も好ましい化合物は、一般式 (Ia-15)

一般式 (Ia-16)

一般式 (Ia-17)



一般式 (Ia-18)

一般式 (Ia-19)

5

(式中の記号は、前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物である。

本発明の具体的な化合物としては、以下の表 1 ~表 6 8 で示される化合物、 実施例に記載の化合物およびそれらの薬理学的に許容される塩、およびそれ らのシクロデキストリン包接化合物が挙げられる。



表 1

No.	E	No.	E	No.	E
1	CH ₃	12	OH CH₃	22	CH ₃
2	✓✓✓CH ₃	13	CH ₃	23	CH₃
3	CH ₃	14	CH ₃	24	CH ₃
4	CH ₂	15	~ СН ₃	25	CH ₃
5	H ₃ C CH ₃	16	O CH ₃ CH ₃	26	CH ₃
6	H ₃ C CH ₃	17	~°\	27	CH ₃ CH ₃ CH ₃
7	✓ CH ₃	18		28	
8	OH CH ₃	19	CH₃	29	ОН
9	СН3	20	CH ₃	30	
10	CH ₃	21	CH ₃	31	O CH ₃
11	CH ₃				OH CH₃



表 2

No.	E	No.	E	No.	E
1	CH ₃	12	OH CH₃	22	CH ₃
2	✓✓✓CH ₃	13	CH3	23	CH ₃
3	CH ₃	14	CH ₃	24	CH ₃
4	✓ CH₃	15	CH3	25	CH ₃
5	CH ₃	16	O CH ₃ CH ₃	26	CH ₃
6	H ₃ C CH ₃	17	~~°\()	27	CH ₃ CH ₃ CH ₃
7	CH ₃	18		28	
8	OH CH ₃	19	СН3	29	ОН
9	CH ₃	20	CH ₃	30	1 11 1
10	CH ₃	21	CH ₃	31	O CH3
11	CH ₃				OH CH₃



No.	Е	No.	E	No.	E
1	CH ₃	12	OH CH3	22	CH ₃
2	CH ₃	13	CH3	23	СН3
3	CH ₃	14	CH ₃	24	CH ₃
4	CH ₃	15	O CH3	25	CH ₃
5	CH ₃ CH ₃	16	O CH ₃ CH ₃	26	CH
6	H ₃ C CH ₃	17	~°	27	CH ₃ CH ₃ CH ₃
7	CH ₃	18		28	
8	OH CH3	19	CH ₃	29	ОН
9	CH3	20	CH ₃	30	
10	CH ₃	21	CH ₃	31	O CH3
11	CH ₃			31	OH CH₃



夷 4

No.	E	No.	E	No.	E
1	CH ₃	12	OH CH₃	22	СН3
2	✓ CH ₃	13	CH3	23	СН₃
3	CH ₃	14	CH ₃	24	CH ₃
4	✓ CH ₃	15	CH ₃	25	CH ₃
5	CH ₃	16	O CH ₃ CH ₃	26	СН3
6	H ₃ C CH ₃	17	~~°	27	CH ₃ CH ₃
7	CH ₃	18		28	
8	OH CH3	19	CH₃	29	ОН
9	CH ₃	20	CH ₃	30	1 11 1
10	CH ₃	21	CH ₃	31	O CH ₃
11	CH ₃				OH CH ₃



夷 5

			E		
No.	E	No.	E	No.	E
1	CH ₃	12	©H CH₃	22	CH ₃
2	✓ CH ₃	13	OH CH₃	23	₩ CH3
3	CH ₃	14	CH3	24	CH ₃
4	✓ CH ₃	15	O CH3	25	CH ₃
5	H ₃ C CH ₃	16	O CH ₃ CH ₃	26	CH₃
6	H ₃ C CH ₃	17	~~°\()	27	CH ₃ CH ₃ CH ₃
7	~~~ CH₃	18		28	
8	OH CH ₃	19	СН3	29	ОН
9	✓ CH₃	20	СН3	30) 11 1
10	CH ₃	21	CH ₃	31	O CH ₃
11	CH ₃				OH CH3



<u>表 6</u> O CO₂H (I-A-6)



表 7

No.	E	No.	E	No.	E
1	CH ₃	12	OH ⊕ CH ₃	22	CH ₃
2	✓ СН ₃	13	OH CH₃	23	CH ₃
3	✓✓✓✓CH ₃	14	СН3	24	CH ₃
4	✓ CH ₃	15	о снз	25	CH ₃
5	H ₃ C CH ₃	16	O CH ₃ CH ₃ CH ₃	26	CH ₃
6	H ₃ C CH ₃	17	~~°	27	CH ₃ CH ₃ CH ₃
7	СН3	18		28	
8	OH CH3	19	CH ₃	29	ОН
9	СН3	20	CH ₃	30	
10	CH ₃	21	CH ₃	31	O CH3
11	CH ₃				OH CH3



表 8

No.	E	No.	E	No.	E
1	CH ₃	12	OH CH ₃	22	СН3
2	CH ₃	13	OH CH₃	23	СН₃
3	CH ₃	14	CH ₃	24	СН3
4	CH ₃	15	О СН3	25	CH₃
5	CH ₃	16	O CH ₃ CH ₃ CH ₃	26	CH ₃
6	H ₃ C CH ₃	17	~~°©	27	CH ₃ CH ₃
7	~~~ CH₃	18		28	
8	OH CH ₃	19	CH ₃	29	ОН
9	СН3	20	CH ₃	30	1 1
10	CH ₃	21	СН3	31	O CH ₃
11	CH ₃				OH CH₃

表 Q

No.	E	No.	E	No.	E
1	CH ₃	12	OH CH3	22	СН3
2	✓ CH ₃	13	CH ₃	23	CH₃
3	CH ₃	14	O CH ₃	24	CH ₃
4	✓ CH ₃	15	о СН ₃	25	CH ₃
5	H ₃ C CH ₃	16	O CH ₃ CH ₃ CH ₃	26	CH ₃
6	H ₃ C CH ₃	17	~°\	27	CH ₃ CH ₃
7	CH ₃	18		28	
8	OH CH ₃	19	CH ₃	29	ОН
9	СН3	20	CH ₃	30	1 11 1
10	CH ₃	21	CH ₃	31	O CH3
11	CH ₃				OH CH ₃

<u>表10</u>

No.	E	No.	E	No.	E
1	CH ₃	12	OH CH₃	22	CH ₃
2	CH ₃	13	CH3	23	℃ CH ₃
3	CH ₃	14	CH ₃	24	CH ₃
4	✓ CH ₃	15	CH ₃	25	CH ₃
5	CH ₃ CH ₃	16	O CH ₃ CH ₃	26	CH ₃
6	H ₃ C CH ₃	17	~°	27	CH ₃ CH ₃
7	CH ₃	18		28	
8	OH CH ₃	19	CH ₃	29	ОН
9	✓ СН₃	20	CH ₃	30	
10	CH ₃	21	CH ₃	3	O CH ₃
11	CH ₃				OH CH ₃



No.	E	No.	E	T	E
ļ	<u> </u>	NO.		No.	<u> </u>
1	CH ₃	12	OH CH3	22	СН3
2	✓ CH ₃	13	CH3	23	СН3
3	CH ₃	14	CH ₃	24	CH ₃
4	~ ~~~~ сн ₃	15	О СН ₃	25	CH ₃
5	CH ₃ CCH ₃	16	O CH ₃ CH ₃	26	CH ₃
6	H ₃ C CH ₃	17		27	CH ₃ CH ₃ CH ₃
7	✓ CH ₃	18	O	28	
8	OH CH ₃	19	CH ₃	29	ОН
9	CH ₃	20	CH3	30	
10	CH ₃	21	CH ₃	24	U _O , CH₃
11	CH ₃		~ ~ ~ · · · · · ·	31	OH CH ₃



表12

No.	E	No.	E	No.	E
1	✓✓✓CH ₃	12	ÇH₃	22	C → CH ₃
2	✓✓✓CH ₃	13	QH CH₃	23	СН₃
3	CH ₃	14	CH ₃	24	СН3
4	✓ CH ₃	15	CH ₃	25	CH ₃
5	H ₃ C CH ₃	16	O CH ₃ CH ₃	26	CH ₃
6	H ₃ C CH ₃	17	~°\	27	CH ₃ CH ₃
7	CH ₃	18	O	28	
8	OH CH ₃	19	CH ₃	29	ОН
9	CH ₃	20	СН3	30	
10	CH ₃	21	CH ₃	31	O CH ₃
11	CH ₃				OH CH ₃



<u>表13</u>

No.	E	No.	E	No.	E
1	CH ₃	12	OH CH3	22	CH ₃
2	✓✓✓CH ₃	13	CH ³	23	CH ₃
3	CH ₃	14	CH ₃	24	CH ₃
4	✓ СН₃	15	O CH3	25	CH ₃
5	CH ₃ CH ₃	16	O CH ₃ CH ₃	26	СН3
6	H ₃ C CH ₃	17	~~°©	27	CH₃ CH₃ CH₃
7	~~ CH₃	18		28	
8	OH CH3	19	CH ₃	29	ОН
9	СН3	20	CH ₃	30	
10	CH ₃	21	CH ₃	31	О√СН₃
11	CH ₃				OH CH₃



表14 O N CO₂H (I-A-14)

No.	E	No.	E	No.	E
140.	<u> </u>				
1	✓ CH ₃	12	ÇH₃	22	CH ₃
2	✓ CH ₃	13	ÇH ₃	23	CH ₃
3	CH ₃	14	CH ₃	24	СН3
4	✓ CH ₃	15	~ СН ₃	25	CH ₃
5	CH ₃	16	O CH ₃ CH ₃	26	CH ₃
6	H ₃ C CH ₃	17	~~°	27	CH ₃ CH ₃
7	~ CH₃	18		28	
8	OH CH ₃	19	CH ₃	29	ОН
9	CH ₃	20	СН3	30	1 11 1
10	CH ₃	21	CH ₃	31	CH ₃
11	CH ₃				OH CH ₃



表15 N COOH (I-A-15)

				٠	
No.	E	No.	E	No.	E
1	CH ₃	12	OH CH ₃	22	СН3
2	✓ CH ₃	13	OH CH3	23	℃ CH ₃
3	CH ₃	14	CH ₃	24	CH ₃
4	✓ CH ₃	15	V O CH₃	25	CH ₃
5	H ₃ C CH ₃	16	O CH ₃ CH ₃ CH ₃	26	CH₃
6	H ₃ C CH ₃	17	~~°	27	CH ₃ CH ₃ CH ₃
7	CH ₃	18		28	
8	OH CH ₃	19	CH ₃	29	ОН
9	CH ₃	20	CH ₃	30	CH₃
10	CH ₃	21	CH ₃	31	
11	CH ₃				OH OH



<u>表16</u>

No.	E	No.	E	No.	Е
1	CH ₃	12	OH CH ₃	22	CH ₃
2	CH ₃	13	OH CH ₃	23	СН3
3	CH ₃	14	CH ₃	24	СН3
4	✓ CH ₃	15	O CH ₃	25	CH ₃
5	CH ₃ C CH ₃	16	CH ₃	26	CH ₃
6	H ₃ C CH ₃	17	~°\	27	CH ₃ CH ₃
7	CH ₃	18		28	
8	CH3	19	CH ₃	29	OH
9	CH ₃	20	CH ₃	30	
10	CH₃	21	CH ₃	31	CH ₃
11	CH ₃				OH CH ₃



<u>表17</u>

No.	Е	No.	E	No.	E
<u> </u>	-	1.10.		NO.	<u> </u>
1	CH ₃	12	OH OH	22	CH ₃
2	✓ ОСН3	13	CH ₃	23	CH3
3	CH ₃	14	CH ₃	24	CH ₃
4	У СН ₃	15	O CH3	25	CH ₃
5	CH ₃ CCH ₃	16	O CH ₃ CH ₃	26	CH3
6	H ₃ C CH ₃	17	~°0	27	CH ₃ CH ₃
7	~~ CH₃	18	O	28	
8	OH CH ₃	19	CH ₃	29	ОН
9	✓ CH ₃	20	CH ₃	30	
10	CH ₃	21	CH ₃	31	O~CH ₃
11	CH ₃			31	ОН СН₃



<u>表18</u>

No.	E	No.	E	No.	E
No.	<u> </u>	No.		140.	
1	CH ₃	12	CH3	22	CH ₃
2	✓ CH ₃	13	OH CH3	23	СН3
3	CH ₃	14	CH ₃	24	CH ₃
4	✓ CH ₃	15	O CH ₃	25	СН3
5	CH ₃ CH ₃	16	O CH ₃ CH ₃	26	СН₃
6	H ₃ C CH ₃	17	~~°©	27	CH ₃ CH ₃ CH ₃
7	~~~~ CH ₃	18		28	
8	OH CH ₃	19	СН3	29	ОН
9	СН 3	20	CH ₃	30	
10	CH ₃	21	CH ₃	31	O CH ₃
11	СН3				OH CH₃



<u>表19</u> -NへへO (I-A-19)

				·	
No.	E	No.	E	No.	E
1	CH ₃	12	QH CH₃	22	CH ₃
2	✓✓✓CH ₃	13	OH OH CH₃	23	CH ₃
3	CH ₃	14	CH ₃	24	CH ₃
4	✓ CH ₃	15	OCH3	25	CH ₃
5	CH ₃ CH ₃	16	O CH ₃ CH ₃	26	CH
6	H ₃ C CH ₃	17	~~°	27	CH ₃ CH ₃
7	CH ₃	18		28	
8	OH CH ₃	19	CH ₃	29	ОН
9	СН3	20	CH ₃	30	
10	CH ₃	21	CH ₃	31	O CH ₃
11	CH₃				OH CH₃



表20

No.	E	No.	E	No.	E
1	CH ₃	12	CH3	22	CH ₃
2	✓✓✓CH ₃	13	OH OH OH	23	CH ₃
3	CH ₃	14	CH3	24	CH ₃
4	✓ CH ₃	15	~ СH₃	25	CH ₃
5	CH ₃ CH ₃	16	O CH ₃ CH ₃	26	CH ₂
6	H ₃ C CH ₃	17	~°\()	27	CH ₃ CH ₃
7	CH ₃	18		28	
8	OH CH ₃	19	CH ₃	29	ОН
9	CH ₃	20	CH ₃	30	
10	CH ₃	21	CH ₃	31	O CH ₃
11	CH ₃				OH CH₃



<u> </u>		I I	E	N - 1	E
No.	E	No.	E	No.	
1	CH ₃	16	O	26	CH ₃ CH ₃
2	CH ₃		CI F		ÇH₃
3	CH ₃	17	V O ↓ F	27	
4	CH ₃ CH ₃		F F		H₃C CI
5	OCH ₃	18	OFF	28	
6	O~CH3	19	NO ₂ CH ₃	29	F LF
7	√ O CH ₃	19			F
8	✓✓✓O✓CH ₃	20	OCI	30	O CH ₃
9			CHO CH ₃		ĊH ₃ CH ₃
10	₩	21	NO ₂	31	CH ₃
11	~°	22	O CH ₃ NO ₂	32	
12	ON	23	CH₃		CH ₃
13	CI	23	CI	33	CH ₃
	CI CI	24	O NO ₂ CH ₃	34	
14	CI	25	O		CI F F
15	CICI			35	F



表22 O N S (I-A-22)

					
No.	E	No.	E	No.	Е
1 2	CH ₃	16	O CI	26	OCH ₃ CH ₃
3	CH ₃	17	O F F	27	CH ₃
4	CH ₃ CH ₃ CH ₃		F F		H ₃ C CI
5	CH ₃	18	O F	28	
6	O~CH3	19	NO ₂ CH ₃	29	F F
7 8	O^CH ₃		. O.	30	F F CH ₃
9	CH ₃	20	сно		CH ₃
10	₩	21	OCH ₃	31	CH ₃
11		22	O CH ₃ NO ₂	32	~°
12	O CI	23	O CH ₃	33	CH ₃
13	CI	24	O NO ₂	34	~o~~ o
14	CI	25	CH ₃	05	CI F O F
15	CICI			35	



No.	E	No.	E	No.	E
1	CH ₃	16	~o√ ci	26	CH ₃ CH ₃
2	CH ₃		CI		U ÇH₃
3	CH ₂	17	V O √F	27	~ °√°
4	CH ₃ CH ₃ CH ₃		F F		H₃C CI
5	V O ✓ CH ₃	18	OFF	28	
6	○		NO ₂ CH ₃	29	
7	✓ O^CH ₃	19			F F
8	✓ O ✓ CH ₃	20	O	30	O CH ₃
9			СНО		CH ₃
10	CH3	21	OCH ₃	31	CH ₃
11		22	O CH ₃ NO ₂	32	
12	O		VO VCH₃		O CH ₃
13	CI	23	CI	33	CH₃
	CI CI	24	NO ₂	34	
14	CI	25	CH ₃		CI F _F
15	O	25		35	F
'~	CI CI				



No.	E	No.	E	No.	E
1	CH ₃	16	O	26	CH ₃
2	CH ₃		CI F		ÇH₃
3	CH ₂	17	O F	27	
4	CH ₃ CH ₃ CH ₃		F F		H ₃ C CI
5	VO√VCH3	18	~°CF	28	
6	CH ₃		NO ₂	29	-°C
7	✓✓∕o^cH₃	19	CH ₃		F F F
8	✓ O ✓ CH ₃	20	O	30	OCH3
9			СНО		CH ₃
	, y , ,	21	O CH ₃	31	CH ₃
10	CH ₃		VNO ₂ ÇH ₃		CH ₃
11	~ °	22	NO ₂	32	
12	O		O CH ₃		CH ₃
	CI	23	CI CI	33	CH ₃
13	CI	24	NO ₂	34	Ö
14	CI		CH₃		
	CI CI	25	OBr	35	O F F
15	CI		~		



表25

NI-		No. I	Ē	No.	E
No.	E	No.		NO.	ÇH ₃
1	CH ₃	16	CI	26	O CH ₃
2	CH ₃		CI		Ŭ ÇH₃
3	CH ₃	17	F	27	
4	CH ₃ CH ₃ CH ₃		F F		H₃C CI
5	V O∕∕CH ₃	18	OFF	28	
6	○ CH ₃		NO ₂ CH ₃	29	F
7	~ ~~°CH₃	19	U		F F
8	✓✓✓O✓CH3	20	~o ₁ ~c ₁	30	O CH ₃
9			СНО		CH₃ CH₃
10	H N CH ₃	21	O CH ₃	31	CH ₃
11		22	O CH ₃ NO ₂	32	
12	N CN	23	VO CH₃		O CH ₃
13	OCI	23	Cı	33	CH₃
	CI CI	24	O NO ₂	34	
14	CI	25	~0√~Br		CI F _F
15	O			35	F
	CICCI				



<u>表26</u>

1		T., T	E	No.	E
No.	E	No.	<u> </u>	INO	ÇH₃
1	CH ₃	16	O	26	CH ₃
2	CH ₃		CI		
3	CH ₃	17	F	27	CH₃
4	CH ₃ CH ₃ CH ₃		F ← F		H ₃ C CI
5	CH ₃	18	O F	28	
6	CH ₃	19	NO ₂ CH ₃	29	F LF
7	✓ O^CH ₃	19			F F
8	✓ O ✓ CH ₃	20	~o ~~ci	30	O CH ₃
9			СНО		ĆH₃ _ O ✓✓✓ CH₃
10	H CH3	21	O CH ₃	31	CH ₃
11		22	O CH ₃ NO ₂	32	
12	OON	23	CH ₃	33	O CH ₃
13	CI		CI	33	CH₃
14	ci CI	24	O CH ₃	34	
	CI	25	OBr	35	CI F F
15	CI			<u></u>	

表27

No.	E	No.	E	No.	E
1	CH ₃	16	OCI	26	CH ₃ CH ₃
2	CH ₃		ÇI F		ÇH₃
3	CH ₃	17	O F F	27	
4	CH ₃ CH ₃ CH ₃		F F F F	28	H ₃ C CI
5	O CH ₃	18	F	20	
6	CH₃	19	NO₂ O CH₃	29	F
7	✓ O∩CH ₃	ויי			F F CH ₃
8	OCH ₃	20	OCI	30	
9			CHO CH ₃	31	CH ₃
10	→ H	21	NO ₂	31	CH ₃
11		22	O CH ₃ NO ₂	32	
12	~° CN		O CH ₃		CH ₃
13	CI	23	CI	33	СН₃
	CI	24	الراا	34	°
14	CI	25	CH ₃		CI F F
15	~o ~ Ci	20		35	F
1.	CI CI	L			

<u>表28</u>

No.	E	No.	E	No.	E
1	✓∕∕CH ₃	16	~o _√ cı	26	CH ₃
2	CH ₃		CI		
3	CH CH3	17	~ 0 / F	27	CH ₃
4	CH ₃ CH ₃ O CH ₃		F F		H₃C CI
5	CH ₃	18	O F	28	
6	CH ₃		NO ₂	29	F
7	✓ ✓ O ∩ CH ₃	19	O CH ₃		F F
8	✓ O ✓ CH ₃	20	~o _{ CI	30	O CH ₃
9			СНО		ĊH₃ CH₃
10	CH3	21	O CH ₃	31	CH ₃
11		22	O CH ₃ NO ₂	32	
12	N		_OCH₃		CH ₃
13	CI	23	CI	33	CH ₃
	CI CI	24	O CH ₃	34	
14	CI	25	O		CI F.
15	CI CI			35	F



表29

				· · · ·	E
No.	E	No.	E	No.	
1	CH ₃	16	offci	26	CH ₃ CH ₃
2	→ CH ₃		ÇI F		ÇH₃
3	CH ₃	17	O F	27	
4	CH ₃ CH ₃ CH ₃		F F		H ₃ C CI
5	O CH ₃	18	O F	28	
6	O~CH3		NO ₂ O CH ₃	29	F
7	✓ O^CH ₃	19			F ^X F CH₃
8	✓✓✓O✓CH ₃	20	O	30	
9			СНО		ĊH₃ ✓O ✓✓ CH₃
10	₩ CH 3	21	O CH ₃	31	CH ₃
11		22	O CH ₃ NO ₂	32	
12	~ CN	23	O CH₃		O CH₃
13	CI	23	Cı	33	CH₃
	Ci Ci	24	O NO ₂	34	
14	CI	25	CH ₃		CI F _F
15	CI			35	
'	CI CI				



表30

			E		
No.	E	No.	E	No.	E
1	CH ₃	16	OCI	26	O CH ₃ CH ₃
3	CH ₃	17	F F F	27	CH ₃
4	CH ₃ CH ₃ CH ₃	'	FF	-	H ₃ C CI
5	O CH ₃	18	OF	28	~°\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\
6	CH ₃		NO ₂ O CH ₃	29	F
7	✓ ✓ O CH ₃	19			F ^K F CH₃
8	✓✓O ✓ CH3	20	OCI	30	
9		2	CHO CH ₃	31	CH ₃
10	₩ СН3	21	NO ₂		CH ₃
11		22	O CH ₃ NO ₂	32	
12	~ CN	23	O ₁ CH ₃	33	CH ₃
13	CI		CI NO ₂		CH ₃
14	vo √cı	24	CH ₃	34	
	CI CI	25	OBr	35	CI F F F
15	CI				



表31 O N S (I-A-31)

No.	_	T.,			
<u> </u>	E	No.	E	No.	E
1	CH ₃	16	CI	26	CH ₃ CH ₃
2	CH ₃		CI		
3	CH ₃	17	~0 \ F	27	CH₃
4	CH ₃ CH ₃ CH ₃		F F		H₃C CI
5	~ 0 ~ CH ₃	18	O	28	~000
6	₩ 0~CH ₃		ŅO₂		~°\
7		19	OCH3	29	F F
8	✓ O ✓ CH ₃	20	O	30	OCH3
9			СНО		CH ₃
10	₩сн₃	21	O CH ₃	31	CH ₃
11		22	CH ₃ NO ₂	32	
12	OCN		O CH3		O CH3
13		23	CI NO ₂	33	CH ₃
14	CI	24	СН3	34	
15	CI CI	25	O Br	35	O CI F F F F



表32

No.	E	No.	E	No.	E
1	CH ₃	16	O	26	CH ₃ CH ₃
2	CH ₃		CI F		ÇH₃
з	CH ₃	17	V O V F	27	
4	CH ₃ CH ₃ CH ₃		F F		H₃C CI
5	VO√CH3	18	F	28	
6	CH ₃		NO ₂	29	-°C
7	~ ~~°CH₃	19	CH ₃		FKF
8	✓ O ✓ CH ₃	20	O	30	O CH ₃
9			СНО		CH ₃
10	<u></u> ∬	21	O CH ₃	31	CH ₃
11		22	O CH ₃ NO ₂	32	
12	V O CN		O CH ₃		O CH ₃
13	CI	23	CI	33	CH ₃
	CI CI	24	O NO ₂	34	
14	CI	25	CH ₃		CI F _F
15	CI			35	
Ľ	CI CI			L	



<u>表33</u>

No.	E	No.	E	No.	E
1	CH ₃	16	~o _√ Cl	26	CH ₃ CH ₃
2	CH ₃		CI F		Ľ ÇH₃
3	CH ₃	17	V O V F	27	
4	CH ₃ CH ₃ CH ₃		F F		H ₃ C CI
5	CH ₃	18	OFF	28	
6	CH ₃		NO ₂ CH ₃	29	F C
7	✓ ✓ O CH ₃	19	CI13		F F
8	✓✓✓O CH ₃	20	~o ~~cı	30	O CH ₃
9			СНО		CH ₃
10	₩	21	OCCH ₃	31	СН3
			ÇH₃		ĊH₃ ~ O
11		22	NO ₂	32	
12	N	23	CH ₃	33	CH ₃
13	OCI		CI	33	CH₃
	CI CI	24	NO ₂	34	
14	CI		CH ₃		CI F _F
45	CI	25		35	F
15	CI CI				



<u>表34</u>

No.	E	- I			E
\vdash		No.		No.	ÇH₃
1	CH ₃	16	CI	26	~ 0 √ CH₃
2	~~~ CH₃		CI CI		
3	CH ₃	17	0 F	27	CH ₃
4	CH ₃ CH ₃ CH ₃		F F		H₃C CI
5	VO√CH3	18	OFF	28	
6	O~CH3	19	F NO ₂ CH ₃	29	F LF
7	√ O^CH ₃				F ^{∕∕} F
8	✓✓✓O ✓ CH3	20	CI	30	OCH3
9			СНО		CH₃ CH₃
10	₩ CH3	21	OCH ₃	31	CH ₃
11		22	O CH ₃ NO ₂	32	
12	N		√ 0 √ CH ₃		CH ₃
13	OCI	23	CI	33	CH₃
14	CI	24	O NO ₂	34	
	CICI	25	OBr	35	O CI F F
15	cı Cı				~

表35 O COOH (I-A-35)

	<u>.</u>	T., T	E	T	E
No.	E	No.	E	No.	
1	CH ₃	16	O	26	CH ₃ CH ₃
2	CH ₃		CI F		ÇH₃
3	CH ₃	17	V O V F	27	
4	CH ₃ CH ₃ CH ₃		F F		H ₃ C CI
5	O_CH ₃	18	VO F	28	
6	O~CH3	19	NO ₂ CH ₃	29	F F
7	✓ O^CH ₃	la			F CH ₃
8	✓✓✓O✓CH ₃	20	~o√ CI	30	
9			о сно Сн₃		ĆH₃ O CH₃
10	₩ CH3	21	NO ₂	31	CH₃
11		22	O CH ₃ NO ₂	32	
12		23	VO √CH3	33	VO CH₃
13	CI		CI	33	CH₃
	CI CI CI	24	O CH ₃	34	
14	CI	25	O	05	CI F F
15	CICI			35	



表36 O (I-A-36)

	•	,			
No.	E	No.	E	No.	E
1	CH ₃	16	OCCI	26	CH ₃ CH ₃
2	CH ₃		F CI		ÇH₃
3	CH ₃	17	F	27	
4	O CH ₃		F F F	28	H ₃ C CI
5	O CH ₃	18	F F	20	
6	CH₃	19	NO ₂ CH ₃	29	F
7	✓ O^CH ₃				F^F CH ₃
8	CH ₃	20	СНО	30	
9		21	CH₃	31	CH ₃
10	ДИ СН₃		NO ₂		CH ₃
11		22	O CH ₃ NO ₂	32	
12	→ CN	23	CH ₃	33	O CH ₃
13	CI	23	CI	33	CH ₃
	CI CI	24	O NO ₂	34	- Y N
14	CI	25	O		CI F O. J. F
15	OCI			35	F
I	CI CI	<u></u>	<u></u>		



<u>表37</u>

No.	Ε	No.	E	No.	E
1	CH ₃	16	~o√ <ci< td=""><td>26</td><td>CH₃ CH₃</td></ci<>	26	CH ₃ CH ₃
2	CH ₃		CI		ÇH₃
3	CH ₃	17	~0 \ F	27	Vo √Ch3
4	CH ₃ CH ₃ CH ₃		F [^] F		H ₃ C CI
5	CH ₃	18	O	28	
6	O~CH3	19	NO ₂ CH ₃	29	F F
7	VO^CH ₃	١			F F CH ₃
8	✓✓✓O CH3	20	CI	30	
9			СНО		ĊH ₃ O ✓ CH ₃
10	₩	21	O CH ₃	31	CH ₃
11		22	O CH ₃ NO ₂	32	
12	Vo CN	23	O CH ₃	33	O CH ₃
13	OCI		CI	33	CH ₃
	CI	24	O CH ₃	34	
14	CI CI	25	. O ↑ Br	35	CI F F
15	CICI		<u> </u>		



<u>表38</u>

No.	E	No.	E	No.	E
1	✓∕∕CH ₃	16	~o _√ ci	26	CH ₃ CH ₃
2	CH ₃		CI		
3	CH ₃	17	V O ✓ F	27	CH₃
4	CH ₃ CH ₃ CH ₃		F F		H₃C CI
5	OCH ₃	18	O F	28	
6	0~CH ₃	19	NO ₂ CH ₃	29	F LF
7	✓ O^CH ₃				F [/] F
8	✓ O ✓ CH ₃	20	OCI	30	CH ₃
9			СНО		ĊH₃ CH₃
10		21	O CH ₃	31	CH ₃
11		22	O CH ₃ NO ₂	32	
12	OON	23	O CH ₃	33	O CH ₃
13	CI		CI		CH₃
14	CI	24	O NO ₂	34	
	CI CI	25	OBr	35	CI F F
15	CICI		•		





		T., I			E
No.	E	No.	E	No.	ÇH₃
1	CH ₃	16	CI	26	CH ₃
2	CH ₃		CI F		ÇH₃
3	CH ₃	17	VO ↓ F	27	
4	O CH ₃		F F		H ₃ C CI
5	CH ₃	18	O F	28	
6	○ CH ₃	19	NO ₂ CH ₃	29	F F
7	✓ O CH ₃	'			F F CH ₃
8	VO√CH3	20	OCI	30	
9			СНО СН3		ĊH ₃ CH ₃
10	₩ CH3	21	NO ₂	31	CH ₃
11		22	O CH ₃ NO ₂	32	
12	N N	23	O CH3	33	CH ₃
13	OCI		CI		CH ₃
	CI CI CI	24	O CH ₃	34	
14	CI	25	S O ⇔ Br		CI F F
15	CI			35	



<u>表40</u>

No.	E	No.	E	No.	E
1	CH ₃	16	CI	26	CH ₃ CH ₃
2	CH ₃		CI F		ÇH₃
3	CH ₃ CH ₃	17	~ 0 ∤ ∀ F	27	~~
4	O CH ₃		F ← F		H₃C CI
5	O CH ₃	18	~ °√° F	28	
6	O~CH3		NO ₂ OCH ₃	29	F
7	✓ O^CH ₃	19			F F
8	VOVCH3	20	CI	30	O CH ₃
9			СНО		CH ₃
10	CH3	21	O CH ₃	31	CH ₃
11		22	O NO ₂	32	
12	O		O CH ₃		O CH ₃
13	OCI	23	Cı	33	CH ₃
14	CI	24	O CH ₃	34	
	CI CI	25	O		CI F
15	CICI			35	F



No.	E	No.	E	No.	E
1	О СН3	12	O CH ₃	22	F F F
2	CH ₃	13	CI	23	O F F F F
3	CI	14	CI F	24	O CI
4	O CI F	15	O NO ₂	25	H CI
5	CI	16	CI	26	N CI
6	NO ₂	17	O F F F F	27	SCI
7	VO V F	18	CI	28	ĊI CH₃
8	O CH ₃	19	H ₃ C CH ₃	29	H CH ₃ N CH ₃
10	CI CH ₃	20	CH ₃	30	S CH ₃
11		21	CH ₃		CH₃ CI ↓
	CH₃		CH ₃	31	√o Ci



No.	E	No.	E	No.	E
1	O CH ₃	12	OCH ₃	22	o F
2	CH3	13	CI	23	O F F F F F F F F F F F F F F F F F F F
3	CI	14	CI F	24	O CI
4	O CI F	15	O NO ₂	25	H CI
5	→ o ← CI	16	cı Cı	26	H CI
6	NO ₂	17	O F F F	27	S CI
8	~ 0 ~ F	18	CI	28	CH ₃
9	CI O.CH ₃	19	H ₃ C CH ₃	29	H CH ₃ CH ₃
10	OCI CH3	20	CH ₃	30	S CH ₃
11	~°\{\}	21	O CH ₃		CH₃ CI
	℃ CH ₃		CH ₃	31	_o.Ci



表43

No.	E	No.	E	No.	E
1	О СН3	12	O CH ₃	22	F
2	CH ₃	13	CI	23	P F F F F F F F F F F F F F F F F F F F
3	CI	14	CI F	24	O CI F
4	O CI F	15	NO ₂	25	H CI
5	CI	16	CI	26	NCI
6	NO ₂	17	o F F F	27	s CI
7	F O O F	18	CI	28	CH ₃
8	CI CH ₃	19	H ₃ C CH ₃	29	H CH ₃
10	O CH ₃	20	CH ₃	30	CH ₃
11	~°CI	21	O CH ₃		CH₃ CI
	CH ₃		T CI CH₃	31	CI



No.	E	No.	E	No.	E
1	O CH3	12	O CH ₃	22	F F
2	CH ₃	13	O CI CI	23	0 F F F F F F F F F F F F F F F F F F F
3	CI	14	CI F	24	O CI
4	O CI F	15	NO ₂	25	H CI
5	CI	16	CI CI	26	H CI
6	NO ₂	17	O F F	27	s ci
7	0, 0, F	18	CI	28	CH ₃
8	FF		H ₃ C CH ₃		H CH ₃
9	CI O'CH3	19	CH ₃	29	CH₃
10	CH ₃	20	S, CH3	30	S CH ₃
11	CH ₃	21	CH ₃	31	CI
		Ш			CI

No.	E	No.	E	No.	E
1	~ O € CH ₃	12	OCH ₃	22	F F
2	CH3	13	CI	23	P F F F F F F F F F F F F F F F F F F F
3	CI	14	CI F	24	O CI
4	O CI F	15	O NO ₂	25	H CI
5		16	ci Ci	26	√N CI
6	F F F	17	O F F F F	27	s CI
8	O F F F F F F F F F F F F F F F F F F F	18	H ₃ C CH ₃	28	CH ₃
9	CI O'CH3	19	O CH ₃	29	H CH ₃ CH ₃
10	CI CH ₃	20	CH ₃	30	S CH ₃ CH ₃
11	CH3	21	CH ₃	31	ĊH₃ CI
					CI

表46 O CO₂H (I-A-46)

No.	E	No.	E	No.	E
1	O CH ₃	12	O CH ₃	22	O F F F F
2	CH ₃	13	CI	23	o F F F F F F F F F F F F F F F F F F F
3	CI	14	CI F	24	O CI
4	O CI F	15	O NO ₂	25	H CI
5	CI	16	CI CI	26	H CI
6	NO ₂	17	o F F	27	S CI
7	0 F	18	CI	28	CH ₃
8	F F		Н₃С СН₃		H CH ₃
9	CI O'CH3	19	CH ₃	29	CH ₃
10	CI CH ₃	20	CH ₃	30	S CH ₃
11	O	21	CI CH3		ĊH₃ CI
	℃H ₃		ĊH₃	31	CI



表47

No.	E	No.	E	No.	E
1	O CH ₃	12	O CH ₃	22	F F
2	CH ₃	13	CI	23	O F F F F
3	CI	14	CI F	24	O CI
4	O CI F	15	NO ₂	25	H CI
5	CI	16	CI	26	H CI
6	NO ₂	17	O F F	27	s CI
7	0 F	18	CI	28	CI CH ₃
8	FF		H ₃ C CH ₃	29	H CH ₃ CH ₃
10	CI O'CH3	19 20	O CH ₃		CH ₃ CH ₃
11	CI CH ₃	21	S.CH ₃	30	CH ₃
			ĊH₃	31	CI

No.	E	No.	E	No.	E
1	CH ₃	12	OCH ₃	22	P F
2	CH ₃	13	CI	23	O F F F F F F F F F F F F F F F F F F F
3	CICI	14	CI F	24	CI CI
4	O CI F	15	O NO ₂	25	H CI
5	O CI.	16	c _l C _l	26	N CI
6	NO ₂	17	O F F	27	SCI
8	F O O F	18	CI	28	CI CH₃
9	CI CH ₃	19	H ₃ C CH ₃	29	H CH ₃ CH ₃
10	CI CH ₃	20	CH ₃	30	S CH ₃
11		21	О СН3		CH₃ ÇI
	CH₃		CH ₃	31	CI



表49 O N COOH (I-A-49)

No.	E	No.	E	No.	E
1	ОСН3	12	O CH ₃	22	0 F
2	V° CH₃	13	CI	23	O F F F F F F F F F F F F F F F F F F F
3	CI	14	CI F	24	O CI
4	O CI	15	O NO ₂	25	H CI
5	CI	16	cı Cı	26	N CI
6	NO ₂	17	O F F	27	SCI
7	O F	18	CI	28	CH ₃
8	CI CH3	10	H ₃ C CH ₃	29	H CH ₃
10	О СН3	19 20	OCH ₃	30	CH ₃ CH ₃
11	V° CI	21	OCCH3		CH₃ CI
	СН₃		CH ₃	31	_o_Ci



表50

		т т	E	No.	E
No.	E	No.	C	INO	
1	O CH ₃	12	OCH ₃	22	F F F
2	CH ₃	13	CI	23	O F F
3	CI	14	CI F	24	O CI
4	O CI F	15	O NO ₂	25	CI
5	O CI	16	CI CI	26	H CI
6	NO ₂	17	O F F	27	s CI
7	F O O F	18	CI	28	CI CH ₃
8	FF		H ₃ C CH ₃		H CH ₃
9	CI O'CH3	19	CH ₃	29	CH ₃
10	CI	20	S.CH ₃	30	CH₃
11	CH ₃	21	CH ₃	31	CI



No.	E	No.	E	No.	E
1	О СН3	12	OCH ₃	22	F F F
2	CH ₃	13	O CI CI	23	O F F F F F F F F F F F F F F F F F F F
3	CI	14	CI F	24	O CI F
4	O CI	15	O NO ₂	25	H CI
5	CI	16	CI CI	26	H CI
6	NO ₂	17	O F F	27	S CI
7	VO VO F	18	CI	28	CH ₃
8	CI CH ₃	19	H ₃ C CH ₃	29	H CH ₃
10	O CH ₃	20	CH ₃	30	CH ₃
11	~°CI	21	O CH ₃		CH₃ CI
	CH₃		CH ₃	31	o Ci



<u>表52</u>

No.	E	No.	E	No.	E
1	O CH ₃	12	O CH ₃	22	F
2	V° CH₃	13	CI	23	P F F F F F F F F F F F F F F F F F F F
3	CI	14	CI F	24	O CI
4	O CI	15	O NO ₂	25	H CI
5	CI	16	CI CI	26	N
6	NO ₂	17	P F F	27	S CI
7	O O F	18	CI	28	ĊI CH₃
9	CI CH3	19	H ₃ C CH ₃	29	H CH ₃
10	О СН3	20	OCH ₃	30	CH ₃
11	CI CI	21	O CH ₃		CH₃ CI
	СН₃		Т СІ СН₃	31	O CI



表53

No.	E	No.	E	No.	E
1	О СН3	12	O CH ₃	22	FFE
2	CH ₃	13	O CI CI	23	O F F F F F
3	CICI	14	CI F	24	O CI F
4	O CI	15	O NO ₂	25	H CI
5	CI	16	cı Cı	26	N
6	NO ₂	17	O F F	27	S CI
7	O F	18	CI	28	CH ₃
8	O CH ₃	40	H ₃ C CH ₃	29	H CH ₃
10	С1 СH ₃	19 20	OCH ₃	30	CH ₃ CH ₃
11	CI CI	21	OCH3		CH₃ CI
	СН3		CH ₃	31	_o_C _c



No.	E	No.	E	No.	E
1	О СН3	12	O CH ₃	22	P F
2	CH ₃	13	O CI CI	23	FFF
3	CICI	14	CI F	24	o CI
4	O CI F	15	O NO ₂	25	L CI
5	CI	16	CI CI	26	H CI
6	NO ₂	17	O F F	27	s CI
8	O O F	18	CI	28	CH ₃
9	CI O.CH3	19	H ₃ C CH ₃	29	H CH ₃ CH ₃
10	CH ₃	20	CH ₃	30	SCH ₃ CH ₃
11		21	OCH ₃		CH₃ CI
	° CH₃			31	CI



<u>表55</u>

No.	E	No.	E	No.	E
1	О СН3	12	O CH ₃	22	F F
2	CH ₃	13	CI	23	FFF
3	CI	14	CI F	24	O CI
4	O CI	15	NO ₂	25	H CI
5	CI	16	CI	26	H CI
6	NO ₂	17	O F F	27	SCI
7	0 F	18	CI	28	CI CH ₃
8	FF		H ₃ C CH ₃		H CH ₃ N CH ₃
9	CI O.CH ₃	19 20	VO Y CH₃	29	CH ₃
11	CI	21	S.CH ₃	30	CH₃
	СН3		CH ₃	31	ÇI CI



No.	E	No.	E	No.	E
1	O CH ₃	12	OCH ₃	22	F F
2	CH3	13	CI	23	P F F F F F F F F F F F F F F F F F F F
3	CICI	14	CI F	24	O CI F
4	O CI	15	NO ₂	25	H CI
5	CI	16	CI CI	26	H CI
6	NO ₂	17	PF F	27	SCI
7	F VO VO F	18	CI	28	CH ₃
9	F F	10	H ₃ C CH ₃	29	H CH ₃ N CH ₃
10	CI CH ₃	19 20	O CH ₃		CH ₃ CH ₃
11	~o√ CI	21	S.CH ₃	30	CH₃ ÇI
	CH ₃		CH ₃	31	-o.Ci



<u>表57</u> O _ COOH

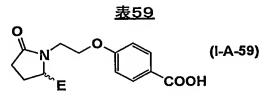
		, , ,		· ·	
No.	Е	No.	E	No.	E
1	O CH₃	12	O CH ₃	22	F F
2	CH ₃	13	CI	23	F F F F F F F F F F F F F F F F F F F
3	CI	14	CI	24	O CI
4	O CI F	15	NO ₂	25	CI
5	CI	16	CICI	26	H CI
6	NO ₂	17	P F F	27	s ci
7	O F		cı		CH ₃
8	O F F	18	н₃с Сн₃	28	H CH₃
9	CI O.CH3	19	CH ₃	29	N CH₃
10	CH ₃	20	OCH ₃	30	S CH ₃ CH ₃
11	~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~	21	O CH ₃		CH₃ CI ↓
	∕∕СН ₃		сн _з	31	_o C₁



<u>表58</u>

No.	E	No.	E	No.	E
1	O CH ₃	12	CH ₃	22	FFE
2	CH ₃	13	CI	23	O F F F F F F F F F F F F F F F F F F F
3	CICI	14	CI F	24	O CI
4	CI F	15	NO ₂	25	H CI
5	CI	16	CI	26	N
6	NO ₂	17	P F F	27	S CI
7	VO VO F	18	CI	28	CH ₃
8	FF CI CH ₃	40	H ₃ C CH ₃	29	H CH ₃
10	CH ₃	19	OCH ₃	30	CH ₃ CH ₃
11	CI	21	S.CH ₃		CH₃ CI
	СН₃		CH₃	31	, C _C I





No.	E	No.	E	No.	E
1	O CH3	12	O CH ₃	22	F F
2	CH ₃	13	CI	23	P F F F F F F F F F F F F F F F F F F F
3	CI	14	CI F	24	O CI
4	O CI	15	NO ₂	25	H CI
5	CI	16	CI	26	N CI
6	NO ₂	17	O F F F	27	S CI
7	F O O F	18	CI	28	CH ₃
8 9	CH ₃	19	H ₃ C CH ₃	29	H CH ₃ CH ₃
10	CI CH ₃	20	CH ₃	30	S CH ₃
11	~~	21	O CH ₃		CH₃ CI
	CH₃		ĊH₃	31	O CI



No.	E	No.	E	No	E
1	ОСН3	12	OCH ₃	22	P F
2	Vo CH₃	13	O CI CI	23	OFFF F
3	CICI	14	CI F	24	O CI F
4	O CI F	15	O NO ₂	25	H CI
5	CI	16	CI CI	26	N CI
6	NO ₂	17	VO F F	27	S CI CI
7	F		CI CI	28	CH ₃
8	O F F F	18	н₃с Сн₃		H CH ₃
9	CI O'CH3	19	CH3	29	N CH ₃
10	CI CH3	20	CH ₃	30	S CH ₃ CH ₃
11	~ ○	21	O CH ₃		ĊH₃ CI
			ĊH ₃	31	CI

	-		
No.	E	No.	E
1	CH ₃	15	
2	ÖH OH CH₃		- Öн
3	ÖH CH₃	16	OH CI
4	SCH3	17	✓ CI
5	CH ₃	18	о́н О́н
6		19	ÖH CH ₃
7	ÖH		ÖH
8	ÖH	20	ÖH
9	ÖH OH	21	OH O
	фн	22	ÖH CI
10	ÖH CI	23	
11	ÖH		ÖH
12	OH OH	24	ÖH 💮
13	OH OCH3	25	OH N
14		26	N N
	ŎH		ÔН



<u> </u>			
No.	E	No.	E
1	CH ₃	15	
2	OH CH ₃		OH S
3	CH ₃	16	
4	ÖH ✓————————————————————————————————————		Фн сі
5	ÖH CH ₃	17	ÖH CI
	OH CH3	18	>
6	ŎH OH	19	Öн
7	OH OH		OH OH
8		20	ÖH "
9	Ďн 🗸	21	ÖH Ö
١	OH OH	22	>
10			ÔН
11	фн cı	23	ÖH O
	OH	24	
12	ŎH OH		Ďн
13	ÖH O.CH3	25	ÖH N
14		26	ÖH N
	ÖН		OH



<u>表63</u>

No.	E	No.	E
1	CH ₃	15	
2	ÖH ÖH ÖH		Ďн
3	ÖH CH₃	16	ÖH ÇI
4	ÖH SCH3	17	
5	CH ₃	18	ÖH
6			OH CH ₃
7	ÖH	19	ÖH O'113
8	ŌH V	20	ÖH "
	ĎН	21	OH O
9	ÖH	22	S
10	ÖH CI	23	On CI
11			ÖH
12	ÖH	24	OH OH
13	©H3 О.СН3	25	ÖH N
	ÖH ÖN3	26	OH N
14	ÖН .		ÖH



No.	E	No.	E
1	OH CH3	15	
3	ÖH CH₃	16	ÖН
4	ÖH		ÖH CI
5	ÖH ✓✓✓CH₃	17	ÖH CI
6	ÖH CH₃	18	ÖH CH ₃
7	ÖH ÖH	19	ÖH CH3
8	OH OH	20 21	ÖH N
9	ÖH ÖH		ÖH ÖS
10		22	ÖH CI
11	ФН	23	ÖH OH
12	ÖH	24	ŎH OH
13	ÖH O'CH3	25	ÖH N
14	ĎН	26	N-√ >
	ÖH	<u>L.</u>	ОН



<u>表65</u>

No.	E	No.	E
1 2	CH ₃	15	OH OH
3	CH ₃ OH OH	16	ÖH ÇI
4	SCH ₃	17	✓ CI
5	ÖH CH ₃	18	он Он
7	ÖH	19	OH CH3
8	ÖH OH	20	ÖH S
9	ÖH OH	21	ÖH ÖS
10			ÖH CI
11	QH CI	23	ÖH
12	ÖH OH	24	ÖH
13	O'CH3	25	QH N
14	ÖН	26	ÖН



No.	E	No.	E
1	CH ₃	15	
2	OH CH3	10	ŌН
3	ÖH CH ₃	16	ÖH CI
4	ÖH CH ₃	17	ÖH CI
5	ÖH CH ₃	18	OH OH
6	ÖH	19	OH CH ₃
7	ÖH	20	S OH
8	ÖH	21	OH O
9	ÖH	22	ÖH CI
10	OH CI	23	OH OH
11	ÖH	24	OH OH
12	ÖH O	25	V N
13	O-CH ₃		ÖH N
14	ÖH	26	ÖH



<u>表67</u>

No.	E	No.	E
1 2	OH CH3	15	OH OH
3	ÖH CH3	16	OH CI
4	S CH ₃	17	✓ CI
5	CH ₃	18	ÖH ÖH
6	OH V	19	OH CH3
8	ÖH	20	ÖH H
9	ĎН	21	ÖH O
10	ĎН	22	OH CI
11	ÖH CI	23	OH O
12	ÖH	24	ÖH S
13	ÖH O,CH³	25	ÖH N
14	ÖH ÖH	26	ÖH N



<u>表68</u>

I,J	E	No.	E
No.			
1	CH ₃	15	
2	ŌН	'~	ÖH V
	CH ₃		OH V
3	ÖH ✓ CH₃	16	
	ÖH V V V	``	ÖH ÇI
4	S A A A CHa		
	ÖH	17	✓✓✓o CI
5	CH ₃	ΙÌ	Õн
	Öн ↓_сн₃	18	~~~°~
6			Ōн
	ÖH	19	CH ₃
7	\\\\\		Ďн
	Ďн	20	✓✓✓×°s
8			Ďн
	Ďн 🤍 🦳	21	
9			OH O
	ÖH	22	✓✓✓ ^S
1 1			Ďн Сі
10			
	ĎН СІ	23	
11			ÖH .
	ĎН	24	ÖH
12			OH V
	Ďн	25	
13	O.CH3		ÖH
	ФН		Ñ∢≯
14		26	
	OH OH	Ì	Öн
1	J.,		

[本発明化合物の製造方法]

一般式 (I) で示される本発明化合物は、以下の方法または実施例で記載 した方法により製造することができる。

1. 一般式(I)で示される化合物のうち、Tが酸素原子を表わし、かつX が $-CH_2$ 一基を表わす化合物、すなわち一般式(IA)

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は以下に示す方法によって製造することができる。

一般式 (IA) で示される化合物は、一般式 (II)

10

(式中、R¹⁸はC1~10アルキル基を表わし、E'はEと同じ意味を表わすが、E'によって表わされる基に含まれる水酸基、アミノ基、カルボキシル基、またはホルミル基は保護が必要な場合には保護されているものとする。)で示される化合物と、一般式 (III)

15

20

(式中、A'およびD'はAおよびDと同じ意味を表わすが、A'およびD'によって表わされる基に含まれる水酸基、アミノ基、カルボキシル基、またはホルミル基は保護が必要な場合には保護されているものとする。)で示される化合物を還元的アミノ化反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

上記還元的アミノ化反応は公知であり、例えば、有機溶媒(メタノール、エタノール、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジェチルエーテル等)中、還元剤(シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素化ナトリウム、ピリジンボラン等)の存在下、0~100℃で反応させることにより行なうことができる。 保護基の脱保護反応は以下の方法によって行なうことができる。

カルボキシル基、水酸基、アミノ基またはホルミル基の保護基の脱保護反応は、よく知られており、例えば、

- (1) アルカリ加水分解、
- 10 (2) 酸性条件下における脱保護反応、
 - (3) 加水素分解による脱保護反応、
 - (4)シリル基の脱保護反応、
 - (5) 金属を用いた脱保護反応、
 - (6) 有機金属を用いた脱保護反応等が挙げられる。
- 15 これらの方法を具体的に説明すると、

20

25

- (1) アルカリ加水分解による脱保護反応は、例えば有機溶媒(メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)中、アルカリ金属の水酸化物(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等)、アルカリ土類金属の水酸化物(水酸化バリウム、水酸化カルシウム等)または炭酸塩(炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等)あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて、0~40℃の温度で行なわれる。
- (2) 酸条件下での脱保護反応は、例えば有機溶媒(ジクロロメタン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等)中、有機酸(酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、pートシル酸等)、または無機酸(塩酸、硫酸等)もしくはこれらの混合物(臭化水素/酢酸等)中、0~100℃の温度で行なわれる。

15

20

25



- (3) 加水素分解による脱保護反応は、例えば溶媒(エーテル系(テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等)、アルコール系(メタノール、エタノール等)、ベンゼン系(ベンゼン、トルエン等)、ケトン系(アセトン、メチルエチルケトン等)、ニトリル系(アセトニトリル等)、アミド系(ジメチルホルムアミド等)、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等)中、触媒(パラジウムー炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、酸化白金、ラネーニッケル等)の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0~200℃の温度で行なわれる。
- 10 (4)シリル基の脱保護反応は、例えば水と混和しうる有機溶媒(テトラヒドロフラン、アセトニトリル等)中、テトラブチルアンモニウムフルオライドを用いて、0~40℃の温度で行なわれる。
 - (5) 金属を用いた脱保護反応は、例えば酸性溶媒(酢酸、p H4.2~7.2 の緩衝液またはそれらの溶液とテトラヒドロフラン等の有機溶媒との混合液)中、粉末亜鉛の存在下、超音波をかけるか、または超音波をかけないで、0~40℃の温度で行なわれる。
 - (6)金属錯体を用いる脱保護反応は、例えば有機溶媒(ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジオキサン、エタノール等)、水またはそれらの混合溶媒中、トラップ試薬(水素化トリプチルスズ、トリエチルシラン、ジメドン、モルホリン、ジエチルアミン、ピロリジン等)、有機酸(酢酸、ギ酸、2ーエチルヘキサン酸等)および/または有機酸塩(2ーエチルヘキサン酸ナトリウム、2ーエチルヘキサン酸カリウム等)の存在下、ホスフィン系試薬(トリフェニルホスフィン等)の存在下または非存在下、金属錯体(テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(II)、二塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、酢酸パラジウム(II)、塩化トリス(トリフェニルホスフィン)

ロジウム (I)等)を用いて、0~40°Cの温度で行なわれる。

また、上記以外にも、例えば、T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999 に記載された方法によって、脱保護反応を行なうことができる。

- 5 当業者には容易に理解できることではあるが、これらの脱保護反応を使い分けることにより、目的とする本発明化合物を容易に製造することができる。カルボキシル基の保護基としては、例えばメチル基、エチル基、アリル基、tーブチル基、トリクロロエチル基、ベンジル(Bn)基、フェナシル基等が挙げられる。
- 10 水酸基の保護基としては、例えば、メチル基、トリチル基、メトキシメチル (MOM) 基、1-エトキシエチル (EE) 基、メトキシエトキシメチル (MEM) 基、2-テトラヒドロピラニル (THP) 基、トリメチルシリル (TMS) 基、トリエチルシリル (TES) 基、tーブチルジメチルシリル (TBDMS) 基、tーブチルジフェニルシリル (TBDPS) 基、アセチル (Ac) 基、ピバロイル基、ベンゾイル基、ベンジル (Bn) 基、pーメトキシベンジル基、アリルオキシカルボニル (Alloc) 基、2,2,2

アミノ基の保護基としては、例えばベンジルオキシカルボニル基、 t ープトキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル (Alloc) 基、1ーメチ20 ルー1ー (4ービフェニル) エトキシカルボニル (Bpoc) 基、トリフルオロアセチル基、9ーフルオレニルメトキシカルボニル基、ベンジル (Bn) 基、pーメトキシベンジル基、ベンジルオキシメチル (BOM) 基、2ー(トリメチルシリル) エトキシメチル (SEM) 基等が挙げられる。

ホルミル基の保護基としては、例えばアセタール(ジメチルアセタール等) 25 基等が挙げられる。

カルボキシル基、水酸基、アミノ基またはホルミル基としては、上記した



以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば、T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999 に記載されたものが用いられる。

2. また、一般式(IA)で示される化合物は、一般式(IV)

$$R^{18}O_2C$$
 $R^{18}O_2C$
 $R^{18}O_2C$
 $R^{18}O_2C$

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、 一般式(V)

(式中、A°は

10 A¹*またはA²*を表わし、

Alaは

5

- 1) 1~2個のC1~4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC1~7 アルキレン基、
- 2) $1 \sim 2$ 個のC $1 \sim 4$ アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC $2 \sim 7$ 15 アルケニレン基、または
 - 3) $1 \sim 2$ 個の $C 1 \sim 4$ アルキル基で置換されていてもよい直鎖の $C 2 \sim 7$ アルキニレン基を表わし、

 A^{2a} は $-G^{1a}$ - G^{2a} - G^{3} -を表わし、

G1aは

- 20 1) $1 \sim 2$ 個のC $1 \sim 4$ アルキル基で置換されていてもよいC $1 \sim 3$ アルキレン基、
 - 2) $1 \sim 2$ 個の $C 1 \sim 4$ アルキル基で置換されていてもよい $C 2 \sim 3$ アルケニレン基、または



3) $1 \sim 2$ 個の $C 1 \sim 4$ アルキル基で置換されていてもよい $C 2 \sim 3$ アルキニレン基を表わし、

G²*はG²と同じ意味を表わすが、G²*によって表わされる基に含まれるアミノ基、水酸基およびカルボキシ基は保護が必要な場合には保護されているものとする。その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を還元的アミノ化反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

還元的アミノ化反応、および保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

10 3. 一般式 (I) で示される化合物のうち、T が酸素原子を表わし、かつX が-O - 基を表わす化合物、すなわち、一般式 (IB)

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は以下に示す方法によって製造することができる。

15 一般式 (IB) で示される化合物は、一般式 (VI)

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を、 環化反応に付し、必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造す ることができる。

20 上記環化反応は公知であり、例えば、有機溶媒(テトラヒドロフラン、ジ クロロメタン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、ジメチルホルムアミ

15

ド等)中、塩基(トリエチルアミン、ピリジン、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等)の存在下、カルボニル化剤(トリホスゲン、1,1'ーカルボニルジイミダゾール(CDI)、ホスゲン等)を、0~50℃で反応させることにより行なうことができる。

保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。
4. 一般式(I)で示される化合物のうち、Tが酸素原子を表わし、かつX
が-S-基を表わす化合物、すなわち、一般式(IC)

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は以 10 下に示す方法によって製造することができる。

一般式 (IC) で示される化合物は、一般式 (VII)

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を環 化反応に付し、必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造する ことができる。

環化反応および保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

5. 一般式(I)で示される化合物のうち、Tが硫黄原子を表わす化合物、 すなわち一般式(ID)

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は以下に示す方法によって製造することができる。

一般式 (ID) で示される化合物は、一般式 (VIII)

5

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物をチ オアミド化反応に付し、必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより 製造することができる。

チオアミド化反応は公知であり、例えば有機溶媒(トルエン、ジエチルエ 10 ーテル、塩化メチレン、クロロホルム、ジオキサン、テトラヒドロフラン等) 中、チオン化剤(ローソン試薬(2,4ービス(4ーメトキシフェニル)ー 1,3ージチアー2,4ージホスフェタンー2,4ージスルフィド)、五酸 化二リン等)の存在下、0~150℃で反応させることにより行なうことが できる。

15 保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

6. 一般式 (I) で示される化合物のうち、Dが $-CH_2OH$ 基を表わす化合物、すなわち一般式 (IE)

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は以

20

下に示す方法によっても製造することができる。

一般式(IE)で示される化合物は、一般式(IX)

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を還 元反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製 造することができる。

上記還元反応は公知であり、例えば有機溶媒(テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、ジメチルホルムアミド、ジオキサン、メタノール、エタノール、イソプロパノール等)中またはその水溶液中、還元剤(水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム等)の存在下、0~70℃で反応させることにより行なうことができる。

保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。 7. 一般式 (I) で示される化合物のうち、Dが $-CONR^3SO_2R^4$ 基、 $-CONR^6SO_2R^8$ 基、または-CO-(NH-T)

15 酸残基-CO) m-OH基を表わす化合物、すなわち一般式 (IF)

(式中、 D^* は $-CONR^3SO_2R^4$ 基、 $-CONR^6R^7$ 基、 $-CONR^6S$ O_2R^8 基、または $-CO-(NH-アミノ酸残基-CO)_m$ -OH基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、以下に示す方法によっても製造することができる。

一般式(IF)で示される化合物は、一般式(X)

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、-般式(XI-1)

$H-NR^3SO_2R^4$ (XI-1)

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、または一般式 (XI-2)

$H-NR^6R^7$ (XI-2)

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、ま 10 たは一般式 (XI-3)

$H-NR^6SO_2R^8$ (XI-3)

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、または一般式 (XI-4)

H-(NH-アミノ酸残基-CO)m-OH (XI-4)

15 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わすが、一般式(XI-4)で示される化合物に含まれるアミノ基、水酸基、またはカルボキシル基は保護が必要な場合には保護されているものとする。)で示される化合物をアミド化反応に付し、必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

アミド化反応は公知であり、例えば、

- (1)酸ハライドを用いる方法、
- (2) 混合酸無水物を用いる方法、
- (3) 縮合剤を用いる方法等が挙げられる。
- 5 これらの方法を具体的に説明すると、
- (1)酸ハライドを用いる方法は、例えばカルボン酸を有機溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中または無溶媒で、酸ハライド化剤(オキザリルクロライド、チオニルクロライド等)と-20℃~還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを塩基(ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等)の存在下、アミンと不活性有機溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中、0~40℃の温度で反応させることにより行なわれる。また、有機溶媒(ジオキサン、テトラヒドロフラン等)中、アルカリ水溶液(重曹水または水酸15 化ナトリウム溶液等)を用いて、酸ハライドと0~40℃で反応させることにより行なうこともできる。
- (2)混合酸無水物を用いる方法は、例えばカルボン酸を有機溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中または無溶媒で、塩基(ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等)の存在下、酸ハライド(ピバロイルクロライド、トシルクロライド、メシルクロライド等)、または酸誘導体(クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等)と、0~40℃で反応させ、得られた混合酸無水物を有機溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中、アミンと0~4
 25 0℃で反応させることにより行なわれる。
 - (3)縮合剤を用いる方法は、例えばカルボン酸とアミンを、有機溶媒(ク

20



これら(1)、(2)および(3)の反応は、いずれも不活性ガス(アルゴン、窒素等)雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

8) 一般式(I)で示される本発明化合物のうち、Dが-O-(CO-アミ
 15 ノ酸残基-NH)_m-H基または-OCO-R¹⁰基を表わす化合物、すなわちー般式(IG)

(式中、 D^b は-O-(CO-アミノ酸残基-NH) $_m$ -H基または-OCO-R 10 基を表わし、その他記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、以下に示す方法によっても製造することができる。

一般式 (IG) で示される化合物は、一般式 (XII)

(式中、 D° は-OH基、または $-CH_2OH$ 基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、-般式(XIII-1)

HO-(CO-アミノ酸残基-NH)m-H (XIII-1)

5 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わすが、一般式 (XIII-1)で示される化合物に含まれるアミノ基、水酸基、またはカルボキシル基は保護が必要な場合には保護されているものとする。)で示される化合物、または一般式 (XIII-2)

HO_2C-R^{10} (XIII-2)

10 (式中、R¹⁰は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物をエステル化 反応に付し、必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造するこ とができる。

エステル化反応は公知であり、例えば、

- (1) 酸ハライドを用いる方法、
- 15 (2) 混合酸無水物を用いる方法、
 - (3) 縮合剤を用いる方法等が挙げられる。

これらの方法を具体的に説明すると、

(1)酸ハライドを用いる方法は、例えばカルボン酸を有機溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中ま
 20 たは無溶媒で、酸ハライド化剤(オキザリルクロライド、チオニルクロライド等)と-20℃~還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを塩基(ピリ

10

15



ジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等)の存在下、アルコールと不活性有機溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中、0~40℃の温度で反応させることにより行なわれる。また、有機溶媒(ジオキサン、テトラヒドロフラン等)中、アルカリ水溶液(重曹水または水酸化ナトリウム溶液等)を用いて、酸ハライドと0~40℃で反応させることにより行なうこともできる。

- (2) 混合酸無水物を用いる方法は、例えばカルボン酸を有機溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中または無溶媒で、塩基(ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等)の存在下、酸ハライド(ピバロイルクロライド、トシルクロライド、メシルクロライド等)、または酸誘導体(クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソプチル等)と、0~40℃で反応させ、得られた混合酸無水物を有機溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中、アルコールと0~40℃で反応させることにより行なわれる。
- (3)縮合剤を用いる方法は、例えばカルボン酸とアルコールを、有機溶媒 (クロロホルム、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中、または無溶媒で、塩基(ピリジン、トリ エチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等)の存在下または非存在下、縮合剤(1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド(EDC)、1,1'-カルボニルジイミダゾール(CDI)、2-クロロー1ーメチルピリジニウムヨウ素、1-プロピルホスホン酸環状無水物(1-propanephosphonic acid cyclic anhydride、PPA)等)を用い、1-ヒドロキシベンズトリアゾール(HOBt)を用いるか用いないで、0~40℃で反応



させることにより行なわれる。

これら(1)、(2)および(3)の反応は、いずれも不活性ガス(アルゴン、窒素等)雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

5 9. 一般式(I)で示される本発明化合物のうち、Dがホルミル基を表わす 化合物、すなわち一般式(IH)

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は以下に示す方法によっても製造することができる。

10 一般式 (IH) で示される化合物は、一般式 (XIV)

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を酸化反応に付し、必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

15 この酸化反応は公知であり、例えば

- (1) スワン酸化 (Swern oxidation) を用いる方法、
- (2) デスーマーチン試薬 (Dess-Martin Reagent) を用いる方法、
- (3) テンポ (TEMPO) 試薬を用いる方法等が挙げられる。

これらの方法を具体的に説明すると、

20 (1) スワン酸化を用いる方法は、例えば有機溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン等)中、オキザリルクロライドとジメチルスルホキシドを-78℃

PCT/JP03/02478

5

10

15

20

25

で反応させ、得られた溶液にアルコール化合物を反応させ、さらに三級アミン (トリエチルアミン、N, Nージイソプロピルエチルアミン、Nーメチルモルホリン、Nーエチルピペリジン、ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデセー7ーエン等) とー78~20℃で反応させることにより行なわれる。

- (2) デスーマーチン試薬を用いる方法は、例えば有機溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2 ージクロロエタン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、t ーブチルアルコール等)中、デスーマーチン試薬(1, 1, 1 ートリアセトキシー1, 1 ージヒドロー1, 2 ーベンゾョードキソールー3 ー (1H) ーオン)の存在下、塩基(ピリジン等)の存在下または非存在下、 $0\sim40$ ℃で反応させることにより行なわれる。
- (3) テンポ試薬を用いる方法は、例えば有機溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、トルエン、アセトニトリル、酢酸エチル、水等)中またはそれらの混合溶媒中、テンポ試薬(2, 2, 6, 6ーテトラメチルー1ーピペリジニルオキシ,フリーラジカル)および再酸化剤(過酸化水素水、次亜塩素酸ナトリウム、3ークロロ過安息香酸、ヨードベンゼンジアセテート、ポタシウムパーオキシモノスルフェート(オキソン;商品名)等)の存在下、四級アンモニウム塩(テトラブチルアンモニウムクロライド、テトラブチルアンモニウムプロミド等)の存在下または非存在下、無機塩(臭化ナトリウム、臭化カリウム等)の存在下または非存在下、無機塩基(炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム等)の存在下または非存在下、20~60℃で反応させることにより行なわれる。

酸化反応としては、上記した以外にも容易にかつ選択的にアルコールをケトンへ酸化できるものであれば特に限定されない。例えばジョーンズ酸化、PCCによる酸化、三酸化イオウ・ピリジン錯体を用いる酸化または「Comprehensive Organic Transformations」(Richard C. Larock, VCH Publishers, Inc., (1989) page 604-614)に記載されたものが用いられる。

10. 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、Dが一 $COOR^2$ 基、一 $COOR^9$ 基、または一 $COO-Z^1-Z^2-Z^3$ 一基を表わす化合物、すなわち、一般式 (IJ)

5 (式中、 D^4 は $-COOR^2$ 基、 $-COOR^9$ 基、または $-COO-Z^1-Z^2$ $-Z^3$ -基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される 化合物は以下に示す方法によっても製造することができる。

一般式(IJ)で示される化合物は、一般式(X)

10 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物と、一般式(XV-1)

$$R^{19} - R^2$$
 (XV-1)

(式中、R¹⁹は水酸基またはハロゲン原子を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、または一般式(XV-2)

$$R^{19} - R^9$$
 (XV-2)

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、または一般式(XV-3)

$$R^{19} - Z^{1a} - Z^{2a} - Z^{3a}$$
 (XV-3)

(式中、Z^{1a}、Z^{2a}およびZ^{3a}はZ¹、Z²およびZ³とそれぞれ同じ意味を表わすが、Z^{1a}-Z^{2a}-Z^{3a}基によって表わされる基に含まれる水酸基、アミノ基、カルボキシル基、またはホルミル基は保護が必要な場合には保護されているものとする。)で示される化合物をエステル化反応に付し、必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

一般式 (XV-1)、(XV-2) および (XV-3) において、 R^{17} が水酸 基を表わす場合のエステル化反応は前記と同様に行なうことができる。

一般式 (XV-1)、(XV-2) および (XV-3) において、R¹⁷がハロゲン原子を表わす場合のエステル化反応は、例えば、有機溶媒 (ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジメチルアセトアミド等)中、塩基 (炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等)の存在下、0~150℃で反応させることにより行なうことができる。

15 保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

一般式(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(XI-1)、(XI-2)、(XI-2)、(XI-3)、(XI-4)、(XIII-1)、(XIII-2)、(XV-1)、(XV-2)、および(XV-3)で示される化合物はそれ自体公知であるか、あるいは公知の方法により容易に製造することができる。

20 例えば、一般式 (VI) および (VII) で示される化合物は以下の反応工程式 1 で示される方法により製造することができる。

反応工程式1

反応工程式1中、R²⁰は水酸基の保護基を表わし、Acはアセチル基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。

反応工程式1中、出発原料として用いる一般式(XVI)で示される化合物 は公知であるか、あるいは公知の方法により容易に製造することができる。 11. 一般式(I)で示される化合物のうち、Tが酸素原子を表わし、Eが E^2 を表わし、かつ E^2 が U^1 - U^2 - U^3 を表わし、 U^1 がメチレンを表わし、 U^2 が-NH-を表わす化合物、すなわち一般式(IK)

10 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は以

下に示す方法によっても製造することができる。

一般式 (IK) で示される化合物は、一般式 (XIX)

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物と、 5 一般式(XX)

$H_2N-U^{3'}$ (XX)

(式中、U³'はU³と同じ意味を表わすが、U³'によって表わされる基に含まれる水酸基、アミノ基、カルボキシル基、またはホルミル基は保護が必要な場合には保護されているものとする。その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を還元的アミノ化反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

還元的アミノ化反応および保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により 行なうことができる。

PCT/JP03/02478

WO 03/074483

10

15

(式中、 A^b は $-G^{1a}-G^{2a}-G^3$ -基を表わし、 G^{1a} は直鎖の $C1\sim 4$ アルキレン基を表わし、 G^{2a} は-S-基、-S-環1-基、または-S- $C1\sim 4$ アルキレン-環1-基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は以下に示す方法によっても製造することができる。

一般式(IL)で示される化合物は、一般式(XXI)

(式中、 R^{21} はC1-3アルキレン基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物と、一般式 (XXII)

$$R^{22} - R^{23} - G^3 - D'$$
 (XXII)

(式中、 R^{22} はハロゲン原子を表わし、 R^{23} は単結合、-環1-基、または $-C1\sim4$ アルキレン-環1-基を表わす。ただし、 R^{23} によって表わされる基に含まれる水酸基、アミノ基、カルボキシル基、またはホルミル基は保護が必要な場合には保護されているものとする。その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を反応させ、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

この反応は公知であり、例えば、有機溶媒(エタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド等)中、塩基(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ナトリ

ウムメチラート、ジエチルアミン等)を用いて、0~40℃の温度で行なわれる。

保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

- 一般式 (XX) および (XXII) で示される化合物はそれ自体公知であるか、
- 5 あるいは公知の方法により容易に製造することができる。
 - 一般式 (XIX) および (XXI) で示される化合物は以下の反応工程式 2、反応工程式 3、または反応工程式 4で示される方法により製造することができる。

反応工程式2

反応工程式3

反応工程式4

反応工程式2、3、および4中、R24は水素原子または

を表わし、 R^{25} は水酸基の保護基を表わし、Etはエチル基を表わし、Bo cはtーブトキシカルボニル基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。

反応工程式2、3および4中、出発原料として用いた一般式(XXIII)で示される化合物および一般式(XXX)、(XXXIV)、および(XXXVIII)で示される化合物は公知であるか、あるいは公知の方法により容易に製造することができる。

本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の精製手段、例えば、常 圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用 いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、あるいはカラ ムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶等の方法により精製することがで きる。精製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行な ってもよい。

[本発明化合物の薬理活性]

例えば、実験室の実験では、プロスタノイドレセプターサブタイプ発現細胞を用いた受容体結合実験により、これらを確認した。

10 (i)プロスタノイドレセプターサブタイプ発現細胞を用いた受容体結合実 験

スギモト (Sugimoto) らの方法 (J. Biol. Chem. 267, 6463-6466 (1992))に準じて、プロスタノイドレセプターサブタイプ (マウスE P_1 、 EP_2 、 EP_3 。、 EP_4)をそれぞれ発現した CHO細胞を調製し、膜標品とした。

15 調製した膜画分(0.5 mg/m1)、 $^3\text{H-PGE}_2$ を含む反応液 $(200 \mu 1)$ を室温で1時間インキュベートした。反応を氷冷バッファー(3 m1)で停止し、減圧下吸引ろ過して結合した $^3\text{H-PGE}_2$ をガラスフィルター(G F/B)にトラップし、結合放射活性を液体シンチレーターで測定した。

K d 値は、Scatchard plots から求めた [Ann. N. Y. Acad. Sci. 51, 660 (1949)]。 非特異的結合は過剰量($2.5\,\mu$ M)の非標識 P G E $_2$ の存在下での結合として求めた。本発明化合物による 3 H $_2$ P G E $_2$ 結合阻害作用の測定は、 3 H $_2$ P G E $_2$ ($2.5\,n$ M)および本発明化合物を各種濃度で添加して行なった。なお、反応にはすべて次のバッファーを用いた。

バッファー:リン酸カリウム (10mM, pH6.0), EDTA (1mM), 25 MgCl₂ (10mM), NaCl (0.1M)。

各化合物の解離定数(解離定数)Ki(µM)は次式により求めた。

 $Ki = IC_{50} / (1 + ([C] / Kd))$

IC50: [3H]PGE2特異的結合を50%阻害するのに要する本発明化合物の濃度

C : [3H]PGE₂の濃度 Kd : [3H]PGE₂の解離定数

実施例4 (1) の化合物のマウスE P_2 受容体に対する結合活性(Ki値)は14nMであった。

[毒性]

10

15

20

5 一般式 (I) で示される本発明化合物の毒性は十分に低いものであり、医薬品として使用するために十分安全であることが確認された。

産業上の利用可能性

[医薬品への適用]

本発明化合物は、PGE受容体のうちサブタイプEP2に対する結合が強く、TNFーα産生抑制、IL-10産生増強に関与していると考えられているため、EP2受容体に結合する化合物は、免疫疾患(筋萎縮性側索硬化症(ALS)、多発性硬化症、シェーグレン症候群、慢性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス等の自己免疫疾患、臓器移植後の拒絶反応など)、アレルギー性疾患(例えば気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、食物アレルギーなど)、神経細胞死、月経困難症、早産、流産、禿頭症、緑内障などの網膜神経障害、勃起不全、関節炎、肺傷害、肺線維症、肺気腫、気管支炎、慢性閉塞性呼吸器疾患、肝傷害、急性肝炎、肝硬変、ショック、腎炎(急性腎炎、慢性腎炎)、腎不全、循環器系疾患(高血圧、心筋虚血、慢性動脈閉塞症、振動病等)、全身性炎症反応症候群、敗血症、血球食食症候群、マクロファージ活性化症候群、スチル(Still)病、川崎病、熱傷、全身性肉芽腫、潰瘍性大腸炎、クローン病、透析時の高サイトカイン血症、多臓器不全、骨疾患(骨折、再骨折、難治性骨折、骨癒合不全、偽関節、骨軟化症、骨ページェット症、硬直性脊椎炎、癌骨転移、変形性関

10

15

20

節症およびそれらの類似疾患における骨・軟骨の破壊等)等の予防および/ または治療に有用であると考えられる。さらに、骨の手術後の骨形成(例え ば、骨折後の骨形成、骨移植後の骨形成、人工関節術後の骨形成、脊椎固定 術後の骨形成、多発性骨髄腫、肺癌、乳癌等の外科手術後の骨形成、その他 骨再建術後の骨形成等)の促進・治癒促進剤、骨移植代替療法、また、歯周 疾患等における歯周組織の再生促進剤等として有用であると考えられる。

また、一般式(I)で示される化合物の中には、EP。受容体に結合し、か つ、EP₄受容体にも結合する化合物も含まれている。EP₄受容体に結合す る化合物は、免疫疾患(筋萎縮性側索硬化症(ALS)、多発性硬化症、シ エーグレン症候群、慢性関節リューマチ、全身性エリトマトーデス等の自己 免疫疾患、臓器移植後の拒絶反応など)、喘息、神経細胞死、関節炎、肺傷 害、肺線維症、肺気腫、気管支炎、慢性閉塞性呼吸器疾患、肝傷害、急性肝 炎、腎炎 (急性腎炎、慢性腎炎) 、腎不全、高血圧、心筋虚血、全身性炎症 反応症候群、敗血症、血球貪食症候群、マクロファージ活性化症候群、スチ ル (Still) 病、川崎病、熱傷、全身性肉芽腫、潰瘍性大腸炎、クローン病、透 析時の高サイトカイン血症、多臓器不全、ショック等の疾患の予防および/ または治療に有用であると考えらいる。また、EPA受容体は粘膜保護作用に も関係しており、胃潰瘍、十二指腸潰瘍などの消化管潰瘍や口内炎の予防お よび/または治療に有用であると考えられる。また、EP₄受容体は発毛およ び育毛作用にも関係しており、禿頭症、脱毛症等の予防および/または治療 にも有用であると考えられる。また、EPA受容体は子宮頸管の熟化にも関与 しているため、子宮頸管熟化(促進)剤としても有用であると考えられる。

さらに、 $\mathrm{EP_4}$ 受容体に結合する化合物は、骨形成促進作用も有していることから、骨量低下疾患、例えば、

25 1) 原発性骨粗鬆症 (例えば、加齢に伴う原発性骨粗鬆症、閉経に伴う原発 性骨粗鬆症、卵巣摘出術に伴う原発性骨粗鬆症等)、

- 2) 二次性骨粗鬆症(例えば、グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症、甲状腺機能亢進性骨粗鬆症、固定誘発性骨粗鬆症、ヘパリン誘発性骨粗鬆症、免疫抑制誘発性骨粗鬆症、腎不全による骨粗鬆症、炎症性骨粗鬆症、クッシング症候群に伴う骨粗鬆症、リューマチ性骨粗鬆症等)、
- 5 3) 癌骨転移、高カルシウム血症、ページェット病、骨欠損(歯槽骨欠損、下顎骨欠損、小児期突発性骨欠損等)、骨壊死等の骨疾患の予防および/または治療に有用であるばかりでなく、骨の手術後の骨形成(例えば、骨折後の骨形成、骨移植後の骨形成、人工関節術後の骨形成、脊椎固定術後の骨形成、その他骨再建術後の骨形成等)の促進・治癒促進剤、また骨移植代替療10 法として有用であると考えられる。

また、EP₄は生理的睡眠の誘発や血小板凝集抑制作用を有し、EP₄受容体に結合する化合物は睡眠障害や血栓症にも有用であると考えられる。

 EP_2 および EP_4 両受容体に結合する化合物では両受容体に関連する疾患に対して相加または相乗効果が期待できる。

- 15 一般式(I)で示される化合物またはそれらの薬理学的に許容される塩は、
 - 1) その化合物の予防および/または治療効果の補完および/または増強、
 - 2) その化合物の動態・吸収改善、投与量の低減、

および/または

- 3) その化合物の副作用の軽減
- 20 のために他の薬剤と組み合わせて、併用剤として投与してもよい。
 - 一般式 (I) で示される化合物と他の薬剤の併用剤は、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与する形態をとってもよい。この別々の製剤にして投与する場合には、同時投与および時間差による投与が含まれる。また、時間差による投与は、一般式
- 25 (I) で示される化合物を先に投与し、他の薬剤を後に投与してもよいし、 他の薬剤を先に投与し、一般式(I)で示される化合物を後に投与してもか

10

15

20

25

まわず、それぞれの投与方法は同じでも異なっていてもよい。

上記併用剤により、予防および/または治療効果を奏する疾患は特に限定されず、一般式(I)で示される化合物の予防および/または治療効果を補完および/または増強する疾患であればよい。

一般式(I)で示される化合物の骨疾患に対する予防および/または治療効果の補完および/または増強のための他の薬剤としては、例えばホスホジエステラーゼ4阻害剤、ビスホスホネート製剤、ビタミンD製剤、カルシウム補助剤、エストロゲン製剤、カルシトニン製剤、イソフラボン系製剤、タンパク同化ステロイド剤、ビタミンK製剤、カテプシンK阻害剤、プロスタグランジン類、スタチン、副甲状腺ホルモン、成長因子等が挙げられる。

一般式 (I) で示される化合物の慢性閉塞性肺疾患および/または喘息に対する予防および/または治療効果の補完および/または増強のための他の薬剤としては、例えばホスホジエステラーゼ4阻害剤、ステロイド剤、β作動薬、ロイコトリエン受容体拮抗剤、トロンボキサン合成酵素阻害剤、トロンボキサンA2受容体拮抗剤、メディエーター遊離抑制薬、抗ヒスタミン剤、キサンチン誘導体、抗コリン薬、サイトカイン阻害薬、プロスタグランジン類、フォルスコリン製剤、エラスターゼ阻害剤、メタロプロテアーゼ阻害剤、去痰薬、抗生物質等が挙げられる。

一般式(I)で示される化合物の月経困難症に対する予防および/または 治療効果の補完および/または増強のための他の薬剤としては、例えば鎮痛 剤(非ステロイド系抗炎症薬(NSAID)、シクロオキシゲナーゼ(CO X)阻害剤等)、経口避妊薬、ホルモン製剤、鎮痙剤、β作動薬、バソプレ シンV1 a 拮抗剤、プロスタグランジン合成酵素阻害剤、局所麻酔薬、カル シウムチャネル拮抗剤、カリウムチャネル遮断薬、ロイコトリエン遮断薬、 平滑筋弛緩剤、血管拡張薬等が挙げられる。

一般式(I)で示される化合物の関節炎または慢性関節リウマチに対する

15

20

25

予防および/または治療効果の補完および/または増強のための他の薬剤としては、例えばメタロプロテアーゼ阻害剤、免疫抑制剤、非ステロイド系抗炎症剤(NSAID)、ステロイド剤、ホスホジエステラーゼ4阻害剤等が挙げられる。

5 一般式(I)で示される化合物の勃起不全に対する予防および/または治療効果の補完および/または増強のための他の薬剤としては、例えばホスホジエステラーゼ5阻害剤等が挙げられる。

一般式(I)で示される化合物のショックに対する予防および/または治療効果の補完および/または増強のための他の薬剤としては、例えばエラスターゼ阻害剤等が挙げられる。

一般式(I)で示される化合物の大腸炎に対する予防および/または治療効果の補完および/または増強のための他の薬剤としては、例えば一酸化窒素合成酵素阻害剤、ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ阻害剤、ホスホジエステラーゼ4阻害剤、エラスターゼ阻害剤、インターロイキン8拮抗剤等が挙げられる。

一般式(I)で示される化合物の急性腎炎および慢性腎炎に対する予防および/または治療効果の補完および/または増強のための他の薬剤としては、例えばステロイド剤、ホスホジエステラーゼ4阻害剤、非ステロイド系抗炎症薬、トロンボキサン A_2 受容体拮抗剤、ロイコトリエン受容体拮抗剤、アンギオテンシン Π 拮抗剤、アンギオテンシン変換酵素阻害剤、利尿剤等が挙げられる。

例えば、一般式(I)で示される化合物の高血圧に対する予防および/または治療効果の補完および/または増強のための他の薬剤としては、カルシウム拮抗薬、アンギオテンシンⅡ拮抗剤、アンギオテンシン変換酵素阻害剤、ホスホジエステラーゼ4阻害剤、利尿剤等が挙げられる。

ホスホジエステラーゼ4阻害剤としては、例えばロリプラム、シロミラス

10

ト(商品名アリフロ)、Bay19-8004、NIK-616、シロミラスト(BY-217)、シパムフィリン(BRL-61063)、アチゾラム(CP-80633)、SCH-351591、YM-976、V-11294A、PD-168787、D-4396、IC-485等が挙げられる。

ホスホジエステラーゼ5阻害剤としては、例えばシルデナフィル等が挙げ られる。

ビスホスホネート製剤としては、例えばアレンドロネートナトリウム、クロドロネートニナトリウム、パミドロネートニナトリウム、エチドロネートニナトリウム、イバンドロネート、インカドロネートニナトリウム、ミノドロネート、オルパドロネート、リセドロネートナトリウム、チルドロネート、ゾレドロネート等が挙げられる。

カルシトニン製剤としては、例えばカルシトニン、エルカトニン等が挙げ られる。

15 プロスタグランジン類(以下、PGと略記する。)としては、PG受容体 アゴニスト、PG受容体アンタゴニスト等が挙げられる。

PG受容体としては、PGE受容体(EP1、EP2、EP3、EP4)、PGD受容体(DP)、PGF受容体(FP)、PGI受容体(IP)等が挙げられる。

- 20 ステロイド剤としては、例えば外用薬として、プロピオン酸クロベタゾール、酢酸ジフロラゾン、フルオシノニド、フランカルボン酸モメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、酪酸プロピオン酸ベタメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、ジフルプレドナート、プデソニド、吉草酸ジフルコルトロン、アムシノニド、ハルシノニド、デキサメタゾン、プロピオン酸デキサメタゾン、
- 25 吉草酸デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酪酸 ヒドロコルチゾン、酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン、プロピオン酸デプ



ロドン、吉草酸酢酸プレドニゾロン、フルオシノロンアセトニド、プロピオン酸ベクロメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、ピバル酸フルメタゾン、プロピオン酸アルクロメタゾン、酪酸クロベタゾン、プレドニゾロン、プロピオン酸ペクロメタゾン、フルドロキシコルチド等が挙げられる。

5 内服薬、注射剤としては、酢酸コルチゾン、ヒドロコルチゾン、リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム、酢酸フルドロコルチゾン、プレドニゾロン、酢酸プレドニゾロン、コハク酸プレドニゾロン、ブチル酢酸プレドニゾロン、リン酸プレドニゾロンナトリウム、酢酸ハロプレドン、メチルプレドニゾロン、酢酸メチルプレドニゾロン、酢酸メチルプレドニゾロン、酢酸トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、デキサメサゾン、酢酸デキサメタゾン、リン酸デキサメタゾンサトリウム、パルミチン酸デキサメタゾン、酢酸パラメサゾン、ベタメタゾン等が挙げられる。

吸入剤としては、プロピオン酸ベクロメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、ブデソニド、フルニソリド、トリアムシノロン、ST-126P、シクレソニド、デキサメタゾンパロミチオネート、モメタゾンフランカルボネート、プラステロンスルホネート、デフラザコート、メチルプレドニゾロンスレプタネート、メチルプレドニゾロンナトリウムスクシネート等が挙げられる。

20 β作動薬としては、例えば臭化水素酸フェノテロール、硫酸サルブタモール、硫酸テルブタリン、フマル酸フォルモテロール、キシナホ酸サルメテロール、硫酸イソプロテレノール、硫酸オルシプレナリン、硫酸クロルプレナリン、エピネフリン、塩酸トリメトキノール、硫酸ヘキソプレナリンメシル、塩酸プロカテロール、塩酸ツロブテロール、ツロブテロール、塩酸ピルブテロール、塩酸クレンブテロール、塩酸マブテロール、塩酸リトドリン、バンブテロール、塩酸ドペキサミン、酒石酸メルアドリン、AR-C68397、

15

20



レボサルブタモール、R、Rーフォルモテロール、イソクスプリン、メタプロテレノール、KUR-1246、KUL-7211、AR-C89855、S-1319等が挙げられる。

ロイコトリエン受容体拮抗剤としては、例えばプランルカスト水和物、モンテルカスト、ザフィルルカスト、セラトロダスト、MCC-847、KCA-757、CS-615、YM-158、L-740515、CP-195494、LM-1484、RS-635、A-93178、S-36496、BIIL-284、ONO-4057等が挙げられる。

トロンボキサン合成酵素阻害剤としては、例えば塩酸オザグレル、イミト 10 ロダストナトリウム等が挙げられる。

トロンボキサン A_2 受容体拮抗剤としては、例えばセラトロダスト、ラマトロバン、ドミトロバンカルシウム水和物、KT-2-962等が挙げられる。

メディエーター遊離抑制薬としては、例えばトラニラスト、クロモグリク酸ナトリウム、アンレキサノクス、レピリナスト、イブジラスト、ダザノラスト、ペミロラストカリウム等が挙げられる。

抗ヒスタミン剤としては、例えばフマル酸ケトチフェン、メキタジン、塩酸アゼラスチン、オキサトミド、テルフェナジン、フマル酸エメダスチン、塩酸エピナスチン、アステミゾール、エバスチン、塩酸セチリジン、ベポタスチン、フェキソフェナジン、ロラタジン、デスロラタジン、塩酸オロパタジン、TAK-427、ZCR-2060、NIP-530、モメタゾンフロエート、ミゾラスチン、BP-294、アンドラスト、オーラノフィン、アクリバスチン等が挙げられる。

キサンチン誘導体としては、例えばアミノフィリン、テオフィリン、ドキ ソフィリン、シパムフィリン、ジプロフィリン等が挙げられる。

25 抗コリン剤としては、例えば臭化イプラトロピウム、臭化オキシトロピウム、臭化フルトロピウム、臭化シメトロピウム、テミベリン、臭化チオトロ

10

15

20

25

ピウム、レバトロペート(UK-112166)等が挙げられる。

サイトカイン阻害薬としては、例えばトシル酸スプラタスト(商品名アイピーディ)等が挙げられる。

去痰薬としては、例えば、アンモニアウイキョウ精、炭酸水素ナトリウム、 塩酸ブロムヘキシン、カルボシステイン、塩酸アンブロキソール、塩酸アン ブロキゾール徐放剤、メチルシステイン塩酸塩、アセチルシステイン、塩酸 L-エチルシステイン、チロキサポール等が挙げられる。

成長因子としては、例えば線維芽細胞成長因子(FGF)、血管内皮成長因子(VEGF)、肝細胞成長因子(HGF)、インシュリン様成長因子(IGF-1)等が挙げられる。

非ステロイド系抗炎症薬としては、例えばサザピリン、サリチル酸ナトリ ウム、アスピリン、アスピリン・ダイアルミネート配合、ジフルニサル、イ ンドメタシン、スプロフェン、ウフェナマート、ジメチルイソプロピルアズ レン、ブフェキサマク、フェルビナク、ジクロフェナク、トルメチンナトリ ウム、クリノリル、フェンブフェン、ナプメトン、プログルメタシン、イン ドメタシンファルネシル、アセメタシン、マレイン酸プログルメタシン、ア ンフェナクナトリウム、モフェゾラク、エトドラク、イブプロフェン、イブ プロフェンピコノール、ナプロキセン、フルルビプロフェン、フルルビプロ フェンアキセチル、ケトプロフェン、フェノプロフェンカルシウム、チアプ ロフェン、オキサプロジン、プラノプロフェン、ロキソプロフェンナトリウ ム、アルミノプロフェン、ザルトプロフェン、メフェナム酸、メフェナム酸 アルミニウム、トルフェナム酸、フロクタフェニン、ケトフェニルブタゾン、 オキシフェンブタゾン、ピロキシカム、テノキシカム、アンピロキシカム、 ナパゲルン軟膏、エピリゾール、塩酸チアラミド、塩酸チノリジン、エモル ファゾン、スルピリン、ミグレニン、サリドン、セデスG、アミピローN、ソ ルボン、ピリン系感冒薬、アセトアミノフェン、フェナセチン、メシル酸ジ

メトチアジン、シメトリド配合剤、非ピリン系感冒薬、ブロムフェナク、フェナメート、スリンダク、ナブメトン、ケトロラク等が挙げられる。

COX阻害剤としては、例えばセレコキシブ、ロフェコキシブ、エトリコキシブ等が挙げられる。

5 鎮痙剤としては、例えばスコポラミン等が挙げられる。

バソプレシンV1a拮抗剤としては、例えばレルコバプチン等が挙げられる。

プロスタグランジン合成酵素阻害剤としては、例えばサラゾスルファピリジン、メサラジン、オサラジン、4-アミノサリチル酸、JTE-522、

オーラノフィン、カルプロフェン、ジフェンピラミド、フルノキサプロフェン、フルルビプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、ロルノキシカム、ロキソプロフェン、メロキシカム、オキサプロジン、パーサルミド、ピプロキセン、ピロキシカム、ピロキシカムベータデックス、ピロキシカムシンナメート、トロピンインドメタシネート、ザルトプロフェン、プラノプロフェン、当帰芍薬散、芍薬甘草湯等が挙げられる。

局所麻酔薬としては、例えば塩酸コカイン、塩酸プロカイン、リドカイン、 塩酸ジブカイン、塩酸テトラカイン、メピバカイン、エチドカイン、ブピバ カイン、塩酸-2-クロロブチロカインなどが挙げられる。

カルシウム拮抗剤としては、例えばニフェジピン、塩酸ベニジピン、塩酸 20 ジルチアゼム、塩酸ベラパミル、ニソルジピン、ニトレンジピン、塩酸ベプリジル、ベシル酸アムロジピン、塩酸ロメリジン、イスラジピン、ニモジピン、フェロジピン、ニカルジピン等が挙げられる。

カリウムチャネル遮断薬としては、例えばドフェチリド、E-4031、 アルモカラント、セマチリド、アムバシリド、アジミリド、テジサミル、R P58866、ソタロール、ピロキシカム、イブチリド等が挙げられる。

血管拡張薬としては、例えばニトログリセリン、イソソルビドジニトレー

ト、一硝酸イソソルビド等が挙げられる。

利尿剤としては、例えばマンニトール、フロセミド、アセタゾラミド、ジ クロルフェナミド、メタゾラミド、トリクロルメチアジド、メフルシド、ス ピロノラクトン、アミノフィリン等が挙げられる。

5 一般式 (I) で示される化合物と他の薬剤の重量比は特に限定されない。 他の薬剤は、任意の2種以上を組み合わせて投与してもよい。

また、一般式(I)で示される化合物の予防および/または治療効果を補 完および/または増強する他の薬剤には、上記したメカニズムに基づいて、 現在までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれる。

10 本発明で用いる一般式(I)で示される本発明化合物、または一般式(I)で示される本発明化合物と他の薬剤の併用剤を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人あたり、1回につき、1ngから100mgの範囲で、1日1回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、1回につき、0.1ngから10mgの範囲で、1日1回から数回非経口投与されるか、または1日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。

もちろん前記したように、投与量は、種々の条件によって変動するので、 上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場 20 合もある。

一般式 (I) で示される本発明化合物、または一般式 (I) で示される化合物と他の薬剤の併用剤を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服用液剤、および非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤、点眼剤、吸入剤等として用いられる。

25 経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆 粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセル

PCT/JP03/02478

が含まれる。

5

10

15

20

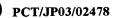
25

このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質はそのままか、または賦形剤(ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等)、結合剤(ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等)、崩壊剤(繊維素グリコール酸カルシウム等)、滑沢剤(ステアリン酸マグネシウム等)、安定剤、溶解補助剤(グルタミン酸、アスパラギン酸等)等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤(白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等)で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

経口投与のための内服用液剤は、薬剤的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤(精製水、エタノールまたはそれらの混液等)に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含有していてもよい。

非経口投与のための外用剤の剤形には、例えば、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤、リニメント剤、噴霧剤、吸入剤、スプレー剤、エアゾル剤、点眼剤、および点鼻剤等が含まれる。これらはひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、公知の方法または通常使用されている処方により製造される。

軟膏剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、 ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に研和、または溶融させて製造され る。軟膏基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、



高級脂肪酸または高級脂肪酸エステル(アジピン酸、ミリスチン酸、パルミ チン酸、ステアリン酸、オレイン酸、アジピン酸エステル、ミリスチン酸エ ステル、パルミチン酸エステル、ステアリン酸エステル、オレイン酸エステ ル等)、ロウ類(ミツロウ、鯨ロウ、セレシン等)、界面活性剤(ポリオキ シエチレンアルキルエーテルリン酸エステル等)、高級アルコール(セタノ 5 ール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール等)、シリコン油 (ジメチルポリシロキサン等)、炭化水素類(親水ワセリン、白色ワセリン、 精製ラノリン、流動パラフィン等)、グリコール類(エチレングリコール、 ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、 マクロゴール等)、植物油(ヒマシ油、オリーブ油、ごま油、テレピン油等)、 10 動物油(ミンク油、卵黄油、スクワラン、スクワレン等)、水、吸収促進剤、 かぶれ防止剤から選ばれるものが単独、または2種以上を混合して用いられ る。さらに、保湿剤、保存剤、安定化剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいて もよい。

15 ゲル剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶融させて製造される。ゲル基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、低級アルコール(エタノール、イソプロピルアルコール等)、ゲル化剤(カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース等)、中和剤(トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン等)、界面活性剤(モノステアリン酸ポリエチレングリコール等)、ガム類、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるものが単独、または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

25 クリーム剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶融または乳化させて製造さ

10

15

20

25

れる。クリーム基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。 例えば、高級脂肪酸エステル、低級アルコール、炭化水素類、多価アルコール(プロピレングリコール、、1,3ープチレングリコール等)、高級アルコール(2ーヘキシルデカノール、セタノール等)、乳化剤(ポリオキシエチレンアルキルエーテル類、脂肪酸エステル類等)、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるものが単独、または2種以上を混合して用いられる。 さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

湿布剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶融させ、練合物とし支持体上に展延塗布して製造される。湿布基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、増粘剤(ポリアクリル酸、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム、デンプン、ゼラチン、メチルセルロース等)、湿潤剤(尿素、グリセリン、プロピレングリコール等)、充填剤(カオリン、酸化亜鉛、タルク、カルシウム、マグネシウム等)、水、溶解補助剤、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるものが単独、または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

貼付剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、 ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶融させ、支持体上に展延塗布し て製造される。貼付剤用基剤は公知あるいは通常使用されているものから選 ばれる。例えば、高分子基剤、油脂、高級脂肪酸、粘着付与剤、かぶれ防止 剤から選ばれるものが単独、または2種以上を混合して用いられる。さらに、 保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

リニメント剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例 えば、ひとつまたはそれ以上の活性物を水、アルコール(エタノール、ポリ エチレングリコール等)、高級脂肪酸、グリセリン、セッケン、乳化剤、懸 濁化剤等から選ばれる単独もの、または2種以上を混合したものに溶解、懸

10

15

20

25

濁または乳化させて製造される。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

噴霧剤、吸入剤、およびスプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に 亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例え ば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を 含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第 2,868,691 号および同第 3,095,355 号に詳しく記載されている。

非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤(グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート80(登録商標)等)、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

非経口投与のための点眼剤には、点眼液、懸濁型点眼液、乳濁型点眼液、 用時溶解型点眼液および眼軟膏が含まれる。

これらの点眼剤は公知の方法に準じて製造される。例えば、ひとつまたは それ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。点眼 剤の溶剤としては、例えば、滅菌精製水、生理食塩水、その他の水性溶剤ま たは注射用非水性用剤 (例えば、植物油等)等およびそれらの組み合わせが 用いられる。点眼剤は、等張化剤(塩化ナトリウム、濃グリセリン等)、緩 衝化剤 (リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等)、界面活性化剤 (ポリソル

10

15

25

ベート80(商品名)、ステアリン酸ポリオキシル40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等)、安定化剤(クエン酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム等)、防腐剤(塩化ベンザルコニウム、パラベン等)等などを必要に応じて適宜選択して含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか、無菌操作法によって製造される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の滅菌精製水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

非経口投与のための吸入剤としては、エアロゾル剤、吸入用粉末剤または 吸入用液剤が含まれ、当該吸入用液剤は用時に水または他の適当な媒体に溶 解または懸濁させて使用する形態であってもよい。

これらの吸入剤は公知の方法に準じて製造される。

例えば、吸入用液剤の場合には、防腐剤(塩化ベンザルコニウム、パラベン等)、着色剤、緩衝化剤(リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等)、等張 化剤(塩化ナトリウム、濃グリセリン等)、増粘剤(カリボキシビニルポリ マー等)、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

吸入用粉末剤の場合には、滑沢剤(ステアリン酸およびその塩等)、結合剤 (デンプン、デキストリン等)、賦形剤(乳糖、セルロース等)、着色剤、防腐剤(塩化ベンザルコニウム、パラベン等)、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

20 吸入用液剤を投与する際には通常噴霧器(アトマイザー、ネブライザー) が使用され、吸入用粉末剤を投与する際には通常粉末薬剤用吸入投与器が使 用される。

非経口投与のためその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される直腸内投与のための坐剤および膣内投与のためのペッサリー等が含まれる。

[局所への適用]

20

25

本発明の局所投与としては、疾患(特に、骨量低下疾患)の部位へ本発明 化合物を局所的に供給できればよく、その投与方法に限定されない。例えば、 筋肉内、皮下、臓器、関節部位などへの注射剤、埋め込み剤、顆粒剤、散剤 等の固形製剤、軟膏剤等が挙げられる。

5 本発明の持続性製剤としては、疾患(特に、骨量低下疾患)の部位で、本 発明化合物を持続的に供給できればよく、その製剤に限定されない。例えば、 徐放性注射剤(例えば、マイクロカプセル製剤、マイクロスフェア製剤、ナ ノスフェア製剤等)、埋め込み製剤(例えば、フィルム製剤等)等が挙げら れる。

10 本発明のマイクロカプセル製剤、マイクロスフェア製剤、ナノスフェア製剤とは、活性成分として一般式(I)で示される化合物、または一般式(I)で示される化合物と他の薬剤の併用剤を含有し、生体内分解性重合物との微粒子状の医薬組成物である。

本発明の生体内分解性重合物とは、脂肪酸エステル重合体またはその共重合体、ポリアクリル酸エステル類、ポリヒドロキシ酪酸類、ポリアルキレンオキサレート類、ポリオルソエステル、ポリカーボネートおよびポリアミノ酸類が挙げられ、これらは1種類またはそれ以上混合して使用することができる。脂肪酸エステル重合体またはその共重合体とは、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリクエン酸、ポリリンゴ酸および乳酸ーグリコール酸共重合体が挙げられ、これらは1種類またはそれ以上混合して使用することができる。その他に、ポリαーシアノアクリル酸エステル、ポリβーヒドロキシ酪酸、ポリトリメチレンオキサート、ポリオルソエステル、ポリオルソカーボネート、ポリエチレンカーボネート、ポリィーベンジルーLーグルタミン酸およびポリLーアラニンの1種類またはそれ以上混合も使用することができる。好ましくは、ポリ乳酸、ポリグルコール酸または乳酸ーグリコール酸共重合

体であり、より好ましくは、乳酸ーグリコール酸共重合体である。

10

15

20

本発明に使用されるこれらの生体内分解性高分子重合物の平均分子量は約2,000 ないし約800,000 のものが好ましく、より好ましくは約5,000 ないし約200,000 である。例えば、ポリ乳酸において、その重量平均分子量は約5,000から約100,000 のものが好ましい。さらに好ましくは約6,000から約50,000である。ポリ乳酸は、自体公知の製造方法に従って合成できる。乳酸ーグリコール酸共重合物においては、その乳酸とグリコール酸との組成比は約100/0から約50/50(W/W)が好ましく、特に約90/10から50/50(W/W)が好ましい。乳酸ーグリコール酸共重合物の重量平均分子量は約5,000から約100,000が好ましい。さらに好ましくは約10,000から80,000である。乳酸ーグリコール酸共重合物は、自体公知の製造方法に従って合成できる。

本明細書中、重量平均分子量は、ゲルパーミェーションクロマトグラフィー (GPC) で測定したポリスチレン換算の分子量をいう。

前記した生体内分解性高分子重合物は、本発明の目的が達成される限り、一般式(I)化合物の薬理活性の強さと、目的とする薬物放出によって変えることができ、例えば当該生理活性物質に対して約0.2ないし10,000倍(重量比)の量で用いられ、好ましくは約1ないし1,000倍(重量比)、さらに好ましくは約1ないし100倍(重量比)の量で用いるのがよい。

本発明のマイクロスフェア、マイクロカプセル、ナノカプセルは、例えば 水中乾燥法(例えば、o/w法、w/o/w法等)、相分離法、噴霧乾燥法、 超臨界流体による造粒法あるいはこれらに準ずる方法などが挙げられる。

以下に、水中乾燥法(o/w法)と噴霧乾燥法について、具体的な製造方法を記述する。

(1)水中乾燥法(o/w法)本方法においては、まず生体内分解性重合物25 の有機溶媒溶液を作製する。本発明のマイクロスフェア、マイクロカプセル、 ナノカプセルの製造の際に使用する有機溶媒は、沸点が120℃以下である

10

15

20

25

ことが好ましい。そのような有機溶媒としては、例えばハロゲン化炭化水素 (例、ジクロロメタン、クロロホルム等)、脂肪族エステル (例、酢酸エチル等)、エーテル類、芳香族炭化水素、ケトン類 (アセトン等)等が挙げられる。これらは2種以上適宜の割合で混合して用いてもよい。有機溶媒は、好ましくはジクロロメタン、アセトニトリルである。有機溶媒は、好ましくはジクロロメタンである。生体内分解性重合物の有機溶媒溶液中の濃度は、生体内分解性重合物の分子量、有機溶媒の種類などによって異なるが、一般的には約0.01~約80% (v/w) から選ばれる。好ましくは約0.1~約70% (v/w)、さらに好ましくは約1~約60% (v/w) である。

このようにして得られた生体内分解性重合物の有機溶媒溶液中に、一般式(I)化合物、または一般式(I)で示される化合物と他の薬剤の併用剤を、添加し溶解させる。この一般式(I)で示される化合物、または一般式(I)で示される化合物と他の薬剤の併用剤の添加量は、薬物の種類、骨形成における作用機作および効果の持続時間等により異なるが、生体内分解性高分子重合物の有機溶媒溶液中の濃度として、約0.001%~約90%(w/w)、好ましくは約0.01%~約80%(w/w)、さらに好ましくは約0.3~30%(w/w)である。

次いで、このようにして調製された有機溶媒溶液をさらに水相中に加えて、 撹拌機、乳化機などを用いて o / w エマルジョンを形成させる。この際の水 相体積は一般的には油相体積の約 1 倍~約 10,000 倍から選ばれる。さらに好 ましくは、約 2 倍~約 5,000 倍から選ばれる。特に好ましくは、約 5 倍~約 2,000 倍から選ばれる。前記外相の水相中に乳化剤を加えてもよい。乳化剤は、 一般的に安定な o / w エマルジョンを形成できるものであれば何れでもよい。 乳化剤としては、例えばアニオン性界面活性剤、非イオン性界面活性剤、ポ リオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアル コール、カルボキシメチルセルロース、レシチン、ゼラチンなどが挙げられ

20

25

る。これらは適宜組み合わせて使用してもよい。外水相中の乳化剤の濃度は、 好ましくは約 0.001%~約 2 0 % (w/w) である。 さらに好ましくは約 0.01% ~約10% (w/w)、特に好ましくは約0.05%~約5% (w/w)である。

油相の溶媒の蒸発には、通常用いられる方法が採用される。そのような方 法としては、撹拌機、あるいはマグネチックスターラー等で撹拌しながら常 圧もしくは徐々に減圧して行なうか、ロータリーエバポレーターなどを用い て、真空度を調節しながら行なう。このようにして得られたマイクロスフェ アは遠心分離法あるいはろ過して分取した後、マイクロスフェアの表面に付 着している遊離の一般式(I)で示される化合物、または一般式(I)で示 される化合物と他の薬剤の併用剤、乳化剤などを、例えば界面活性剤溶液ま 10 たはアルコール等で数回繰り返し洗浄した後、再び、蒸留水または賦形剤(マ ンニトール、ソルビトール、ラクトース等)を含有した分散媒などに分散し て凍結乾燥する。前記したo/w法においては、一般式(I)で示される化 合物、または一般式(I)で示される化合物と他の薬剤の併用剤を生体内分 解性重合物の有機溶媒溶液中に分散させる方法、すなわち s / o / w 法によ 15 りマイクロスフェアを製造してもよい。

(2) 噴霧乾燥法によりマイクロスフェアを製造する場合には、生体内分解 性重合物と一般式(I)で示される化合物、または一般式(I)で示される 化合物と他の薬剤の併用剤を溶解した有機溶媒またはエマルジョンを、ノズ ルを用いてスプレードライヤー装置(噴霧乾燥機)の乾燥室内へ噴霧し、き わめて短時間に微粒化液滴内の有機溶媒または水を揮発させマイクロスフェ アを調製する。ノズルとしては、二液体ノズル型、圧力ノズル型、回転ディ スク型等がある。このとき、所望により、o/wエマルジョンの噴霧と同時 にマイクロスフェアの凝集防止を目的として、有機溶媒または凝集防止剤(マ ンニトール、ラクトース、ゼラチン等)の水溶液を別ノズルより噴霧する事 も有効である。このようにして得られたマイクロスフェアは、必要があれば

10

15

20

25

加温し、減圧化でマイクロスフェア中の水分および溶媒の除去をより完全に行なう。

フィルム製剤とは、前記の生体内分解性重合物と一般式 (I) で示される 化合物、または一般式 (I) で示される化合物と他の薬剤の併用剤を有機溶 媒に溶解した後、蒸留乾固し、フィルム状としたものまたは生体内分解性重 合物と一般式 (I) で示される化合物、または一般式 (I) で示される化合物と他の薬剤の併用剤を適当な溶剤に溶かした後、増粒剤 (セルロース類、ポリカーボネート類等) を加えて、ゲル化したもの等がある。

本発明のマイクロスフェア、マイクロカプセル、ナノスフェアは、例えば そのまま、あるいは球状、棒状、針状、ペレット状、フイルム状、クリーム 状の医薬組成物を原料物質として種々の剤型に製剤化することもできる。

また、この製剤を用いて、局所投与用の非経口剤(例、筋肉内、皮下、臓器、関節部位などへの注射剤、埋め込み剤、顆粒剤、散剤等の固形製剤、懸濁剤等の液剤、軟膏剤等)などとして投与することもできる。例えば、マイクロスフェアを注射剤とするには、マイクロスフェアを分散剤、保存剤、等張化剤、緩衝剤、pH調整剤等と共に水性懸濁剤とすることにより実用的な注射用製剤が得られる。また、植物油あるいはこれにレシチンなどのリン脂質を混合したもの、あるいは中鎖脂肪酸トリグリセリド(例、ミグリオール812等)と共に分散して油性懸濁剤として実際に使用できる注射剤とする。マイクロスフェアの粒子径は、例えば懸濁注射剤として使用する場合にはその分散度、通針性を満足する範囲であればよく、例えば平均粒子径として約0.1~約300 μ mの範囲が挙げられる。好ましくは、約1~150 μ m、さらに好ましくは、約2~100 μ mの範囲の粒子径である。本発明の医薬組成物は、前記のように懸濁液であることが好ましい。本発明の医薬組成物は、流常の皮下あるいは筋肉内注射に使用される注射針を通して投与される方が、患者に対

し過度の苦痛を与えることがないからである。本発明の医薬組成物は特に注 射剤であることが好ましい。マイクロスフェアを無菌製剤にするには、製造 全工程を無菌にする方法、ガンマ線で滅菌する方法、防腐剤を添加する方法 等が挙げられるが、特に限定されない。

本発明の医薬組成物は、一般式(I)で示される化合物、または一般式(I)で示される化合物と他の薬剤の併用剤の作用が徐放性を有し、生体内分解性重合物の種類、配合量などによりその徐放期間は異なるが、通常1週から3カ月の徐放期間を有するので、骨低下疾患等に用いることができる。これらの中で特に骨折患者の場合、患部を固定しギブスなどで覆うことが多いため、頻回投与を避け1回の投与で持続的に治癒促進することが望まれるため、本発明の医薬組成物は特に有効である。

本発明の医薬組成物の投与量は、一般式(I)で示される化合物、または一般式(I)で示される化合物と他の薬剤の併用剤の種類と含量、剤型、薬物放出の持続時間、投与対象動物などにより異なるが、一般式(I)で示される化合物、または一般式(I)で示される化合物と他の薬剤の併用剤の有効量であればよい。例えばマイクロスフェアとして骨折部位に使用する場合、1回当りの投与量として、成人(体重50kg)当たり、有効成分として約0.001mgから50mgを1週間ないし3カ月に1回投与すればよい。

20

5

10

15

発明を実施するための最良の形態

以下、参考例および実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれら に限定されるものではない。

クロマトグラフィーによる分離の箇所およびTLCに示されているカッコ 25 内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わ す。 NMRの箇所に示されているカッコ内は測定に使用した溶媒を示す。 HPLCはすべて測定条件Fで行なった。

なお、THPはテトラヒドロピラン-2-イル基を表わし、Bocはt-ブトキシカルボニル基を表わす。

5 また、二種類のジアステレオマーが存在する場合、薄層シリカゲルクロマトグラフィーで、R f 値が、より小さい化合物を高極性体、より大きい化合物を低極性体と表わすことがある。

化合物の命名は実施例 $1\sim1$ 0 までは、IUPAC命名法または慣用名を用いた命名法に準じて命名した。また、実施例 1 $1\sim2$ 2 記載の化合物はACD/Name Pro ver. 6.0 を用いるか、または、IUPAC命名法または慣用名を用いた命名法に準じて命名した。

参考例1

10

S-(2, 2-ジェトキシエチル) エタンチオエート

15 アルゴン雰囲気下、ジメチルホルムアミド(20mL)中、2ーブロモアセトアルデヒドジエチルアセタール(7.29g)とチオ酢酸カリウム(4.23g)を混合し、50℃で5時間撹拌した。冷却後、この反応溶液に水を加え、酢酸エチルーへキサン混合溶媒で抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、下記物性値を有する標題化20 合物(7.10g)を得た。

TLC: Rf 0.56 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 4.43 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.67-3.43 (m, 4H), 3.04 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

25 参考例 2

2- (2, 2-ジェトキシエチルチオ) チアゾール-4-カルボン酸・エチ

ルエステル

5

15

20

参考例1で製造した化合物(1.76g)、2ーブロモチアゾールー4ーカルボン酸エチルエステル(1.80g)およびトリブチルホスフィン(0.19mL)のエタノール(10mL)溶液に、氷冷下で炭酸カリウム(1.57g)を加え、室温で終夜撹拌した。この反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、標題化合物を得た。得られた化合物は精製することなく次の反応に用いた。

TLC: Rf 0.40 (トルエン: 酢酸エチル=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 8.02 (s, 1H), 4.77 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.39 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.79-3.54 (m, 4H), 3.47 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 6H)_o

参考例3

2-(ホルミルメチルチオ) チアゾールー4-カルボン酸・エチルエステル 参考例2で製造した化合物をエタノール($15\,\mathrm{mL}$)に溶解し、 $2\,\mathrm{N}$ 塩酸($5.7\,\mathrm{mL}$)を加え、 $6\,0\,\mathrm{C}$ で3時間撹拌した。冷却後、この反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー($n-\mathrm{N}$ キサン:酢酸エチル=3:1)で精製し、下記物性値を有する標題化合物($7\,1\,4\,\mathrm{mg}$)を得た。

TLC: Rf 0.20 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=4:1);

NMR (CDCl₃): δ 9.72 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 4.39 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.09 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 6.9 Hz, 3H)_o

25 参考例 4

(1S) -1- (1-エチルシクロブチル) -3- (1-フェニル-1H-

10

15

20



テトラゾールー5ーイルチオ)プロパン-1ーオール

 $(1\,S)$ -1-(1-xチルシクロブチル)ープロパンー1、 $3-\tilde{y}$ オール $(8.90\,g)$ のトルエン $(1\,1\,0\,m\,L)$ 溶液に、テトラブチルアンモニウムクロライド $(1.56\,g)$ 、 $2\,N$ 水酸化ナトリウム水溶液 $(1\,7\,0\,m\,L)$ を加えた。この反応溶液に、トシルクロライド $(11.3\,g)$ を内温 $2\,5\,^{\circ}$ C前後で加え、 $2\,5\,^{\circ}$ Cで1時間撹拌した。反応溶液に1-7ェニルー $1\,H-$ テトラゾールー5-チオール $(11.0\,g)$ を加え、 $6\,0\,^{\circ}$ Cで1時間撹拌した。冷却後、この反応溶液に水を加え、分離した。水層をt-ブチルメチルエーテルで抽出した。合わせた有機層を、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して下記物性値を有する標題化合物 $(17.9\,g)$ を得た。

TLC: Rf 0.67 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=1:1)。

参考例5

(1S) - 1 - (1 - エチルシクロブチル) - 3 - (1 - フェニルー <math>1H - テトラゾールー5 - イルスルホニル) プロパン-1 - オール

参考例 4 で製造した化合物(17.9 g)のメタノール(225 m L)溶液に、室温でポタシウムパーオキシモノスルフェート(オキソン;商品名)(52.0 g)を水(225 m L)に溶かした溶液を加え、60 で 8 時間撹拌した。冷却後、この反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、下記物性値を有する標題化合物(19.7 g)を得た。

TLC: Rf 0.78 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=1:1)。

参考例6

20

ルオキシ) プロパン

アルゴン雰囲気下、参考例 5 で製造した化合物(19.7g)および 2, 3 ージ ヒドロー 2 Hーピラン(5.68g)の塩化メチレン(100mL)溶液に、氷冷下、p-hルエンスルホン酸 1 水和物(54mg)を加え、0C~10Cで 2時間撹拌した。この反応溶液にトリエチルアミン(1 mL)を加えた後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-~キサン:酢酸エチル=9:1→4:1)で精製して下記物性値を有する標題化合物(15.3g)を得た。

TLC: Rf 0.50 and 0.45 (n - ヘキサン: 酢酸エチル= 4:1);

10 NMR (CDCl₃): δ 7.80-7.50 (m, 5H), 4.65 (m, 0.3H), 4.44 (m, 0.7H), 4.05-3.40 (m, 5H), 2.30-1.35 (m, 16H), 1.00-0.85 (m, 3H)_o

参考例7

(4R) -4-ホルミル-4-t-ブトキシカルボニルアミノブタン酸・エ 15 チルエステル

アルゴン雰囲気下、(4R) -4-t-ブトキシカルボニルアミノ-5-ヒドロキシペンタン酸・エチルエステル(1.62g) およびジイソプロピルエチルアミン(6.5mL)のジメチルスルホキシドー酢酸エチル混合溶液(1:1,40mL)に、氷冷下で三酸化硫黄・ピリジン錯体(2.96g)を加え、氷冷下で1時間撹拌した。この反応溶液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を0.5N塩酸、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、下記物性値を有する標題化合物(1.65g)を得た。

TLC: Rf 0.25 (n - ヘキサン: 酢酸エチル=4:1);

NMR (CDCl₃): δ 9.60 (s, 1H), 5.20 (br, 1H), 4.27 (br, 1H), 4.14 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.60-2.20 (m, 3H), 1.91 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H).



参考例8

(4R, 5E, 8S) - 4 - t - プトキシカルボニルアミノ-8 - (1-エチルシクロブチル) - 8 - (テトラヒドロピラン-2 - イルオキシ) オクト-5 - エン酸・エチルエステル

- アルゴン雰囲気下、参考例6で製造した化合物(4.31g)の無水1,2-ジメトキシエタン(30mL)溶液に、-78℃で0.5M カリウム ビス(トリメチルシリル)アミドのトルエン溶液(18.6mL)を滴下し、1時間同温度で撹拌した。この反応溶液に参考例7で製造した化合物(1.65g)の1,2-ジメトキシエタン溶液(10mL)を滴下し、2時間かけて0℃まで昇温した。この反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=9:1→4:1)で精製して下記物性値を有する標題化合物(1.20g)を得た。
- TLC: Rf 0.50 (n ーヘキサン: 酢酸エチル=4:1);
 NMR (CDCl₃): δ 5.85-5.55 (m, 1H), 5.45-5.30 (m, 1H), 4.65-4.55 (m, 1H), 4.20-3.85 (m, 5H), 3.65-3.40 (m, 2H), 2.45-1.40 (m, 20H), 1.43 (s, 9H), 1.30-1.20 (m, 3H), 1.00-0.85 (m, 3H)_o

20 参考例 9

25

(4R, 5E, 8S) - 4-アミノ-8-(1-エチルシクロブチル) - 8 -ヒドロキシオクト-5-エン酸・エチルエステル・塩酸塩

参考例8で製造した化合物(172mg)のエタノール(2mL)溶液に、4N塩酸ジオキサン溶液(0.5mL)を加え、室温で8時間撹拌した。この反応溶液を濃縮し、標題化合物(120mg)を得た。

TLC: Rf 0.20 (クロロホルム: メタノール=9:1)。

実施例1

 $(13E, 16\alpha) - 17, 17 - プロパノ - 16 - ヒドロキシ - 5 - (4 - エトキシカルボニルチアゾール - 2 - イル) - 9 - オキソ - 1, 2, 3,$

5 4,20-ペンタノルー5-チアー8-アザプロストー13-エン

アルゴン雰囲気下、参考例9で製造した化合物(120mg)および参考例3で製造した化合物(102mg)のテトラヒドロフラン(2mL)溶液を室温で30分間撹拌した。この溶液にナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(116mg)を加え、室温で終夜撹拌した。この反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製して、下記物性値を有する本発明化合物(93mg)を得た。

TLC: Rf 0.29 (酢酸エチル):

NMR (CDCl₃): δ 8.02 (s, 1H), 5.82 (dt, J = 15.3, 6.9 Hz, 1H), 5.39 (dd, J = 15.3, 8.7 Hz, 1H), 4.39 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.19 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.56-3.35 (m, 4H), 2.50-1.55 (m, 13H), 1.40 (m, 1H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.26 (m, 1H), 0.90 (t, J = 7.5 Hz 3H)_o

20 実施例1(1)~1(16)

参考例3で製造した化合物またはその代わりに相当するアルデヒド誘導体、 および参考例9で製造した化合物またはその代わりに相当するアミン誘導体 を用いて、実施例1と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合 物を得た。

25

10

実施例1(1)



(13E) - 20 - メチルー 15 - ヒドロキシー 9 - オキソー 5, 17 - ジチアー 8 - アザプロストー <math>13 - xン酸・ブチルエステル

高極性体

5 TLC: Rf 0.40 (酢酸エチル);

NMR (CDCl₃): δ 5.73 (dd, J = 15.3, 5.1 Hz, 1H), 5.61 (dd, J = 15.3, 8.1 Hz, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.08 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.68 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.80-2.20 (m, 13H), 1.97-1.70 (m, 3H), 1.67-1.32 (m, 8H), 0.94 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.93 (t, J = 7.5 Hz, 3H)_o

10 なお、15位の立体は決定していないが、単一の化合物である。

実施例1 (2)

(13E, 15α) - 15 - Ε ドロキシ-5 - (4-x トキシカルボニルチアゾール-2- イル) - 9 - オキソ-1, 2, 3, 4-テトラノル-5-チアー8-アザプロスト-13-エン

TLC: Rf 0.51 (酢酸エチル);

NMR (CDCl₃): δ 8.02 (s, 1H), 5.78 (dd, J = 15.3, 5.7 Hz, 1H), 5.54 (dd, J = 15.3,

9.0 Hz, 1H), 4.39 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.21 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.50-3.38 (m, 3H), 2.50-2.10 (m, 3H), 1.95 (bs, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.66-1.20 (m, 11H), 0.87 (t, J = 6.9 Hz, 3H) $_{\circ}$

5 実施例1(3)

 $(13E, 15\alpha) - 20, 20-エタノー15-ヒドロキシー9ーオキソ - 5-チア-8-アザプロストー13-エン酸・ブチルエステル$

NMR (CDCl₃): δ 5.74 (dd, J = 15.9, 6.0 Hz, 1H), 5.52 (dd, J = 15.9, 8.4 Hz, 1H), 4.21-4.03 (m, 4H), 3.63 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.73-2.20 (m, 9H), 1.98-1.18 (m, 16H), 0.93 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.65 (m, 1H), 0.40 (m, 2H), 0.00 (m, 2H).

実施例1 (4)

TLC: Rf 0.49(酢酸エチル);

(13E, 16α) -17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-9-オキ
 15 ソ-20-ノル-8-アザプロスト-13-エン酸・エチルエステル
 TLC: Rf 0.42 (酢酸エチル);

NMR (CDCl₃): δ 5.77 (dt, J = 15.3, 7.2 Hz, 1H), 5.38 (dd, J = 15.3, 9.0 Hz, 1H), 4.12 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.62-3.44 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.50-1.20 (m, 23H), 2.28 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

実施例1 (5)

20



TLC: Rf 0.54 (クロロホルム: メタノール=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.30-7.22 (m, 1H), 7.20-7.10 (m, 3H), 5.70 (dt, J = 15.0, 7.2 Hz, 1H), 5.34 (dd, J = 15.0, 9.0 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.52 (dd, J = 9.9, 2.1 Hz, 1H), 2.55-1.35 (m, 14H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

実施例1(6)

 $(13E, 16\alpha) - 17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-9-オキ$ 10 ソー1, 5- (1, 3-インターフェニレン) - 2, 3, 4, 20-テトラノル-8-アザプロスト-13-エン酸・エチルエステル

TLC: Rf 0.38 (酢酸エチル);

NMR (CDCl₃): δ 7.86 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 5.72 (m, 1H), 5.35 (dd, J = 15.3, 8.7 Hz, 1H), 4.37 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.63-3.45 (m, 2H), 2.98 (m, 1H), 2.65 (m, 2H), 2.50-2.07 (m, 4H), 2.05-1.23 (m, 16H), 0.91 (t, J = 7.5 Hz, 3H)_o

実施例1 (7)

15

20

 $(13E, 16\alpha) - 17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-9-オキ$ ソー1, 5-(2, 5-インターチエニレン) - 2, 3, 4, 20-テトラ ノル-8-アザプロスト-13-エン酸・メチルエステル

TLC: Rf 0.32 (酢酸エチル);

NMR (CDCl₃): δ 7.61 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.75 (m, 1H),



5.36 (dd, J = 15.0, 8.7 Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.66 (m, 2H), 3.03 (m, 1H), 2.82 (m, 2H), 2.50-2.15 (m, 4H), 2.10-1.37 (m, 13H), 0.90 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

実施例1 (8)

5 (13E, 16α) -17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-9-オキソ-1, 6-(1, 4-インターフェニレン) -2, 3, 4, 5, 20-ペンタノル-8-アザプロスト-13-エン酸・メチルエステルTLC: Rf 0.27 (酢酸エチル)。

10 実施例1(9)

(13E) - 17, 17 - プロパノ - 5 - (4 - エトキシカルボニルチアゾ - ルー2 - イル) - 9 - オキソー1, 2, 3, 4, 19, 20 - ヘキサノル - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン

TLC: Rf 0.29 (n - ヘキサン: 酢酸エチル=1:2);

NMR (CDCl₃): δ 8.02 (s, 1H), 5.68 (dt, J = 15.3, 6.6 Hz, 1H), 5.22 (dd, J = 15.3, 9.0 Hz, 1H), 4.39 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.13 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.49-3.41 (m, 2H), 3.32 (m, 1H), 2.44-2.29 (m, 2H), 2.19 (m, 1H), 2.04-1.48 (m, 8H), 1.43-1.31 (m, 6H), 1.05 (s, 3H)_o

20 実施例1(10)

 $(16\alpha)-17$, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-5-(4-エトキシカルボニルチアゾール-2-イル) -9-オキソー1, 2, 3, 4, 20

TLC: Rf 0.25(酢酸エチル);

25 NMR (CDCl₃): δ 8.01 (s, 1H), 4.38 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.89 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.56-3.30 (m, 4H), 2.46-2.09 (m, 3H), 2.02-1.20 (m, 16H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz,

3H), 0.91 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

実施例1(11)

(13E, 16α) -17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-9-オキ
 5 ソ-1, 5-(1, 4-インターフェニレン) -2, 3, 4, 20ーテトラノル-8-アザプロスト-13-エン酸・メチルエステル

TLC: Rf 0.29 (酢酸エチル);

NMR (CDCl₃): δ 7.95 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.69 (dt, J = 15.3, 6.9 Hz, 1H), 5.34 (dd, J = 15.3, 8.7 Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.72-10 3.45 (m, 2H), 2.97 (m, 1H), 2.66 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.50-1.55 (m, 15H), 1.50-1.35 (m, 2H), 0.91 (t, J = 7.5 Hz, 3H)_o

実施例1 (12)

(13E, 16 α) -17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-5-(4 15 ーエトキシカルボニルチアゾール-2-イル) -9-オキソ-1, 2, 3, 4, 20-ペンタノル-8-アザプロスト-13-エン

TLC: Rf 0.14(酢酸エチル);

NMR (CDCl₃): δ 8.04 (s, 1H), 5.78 (dt, J = 15.3, 6.6 Hz, 1H), 5.38 (dd, J = 15.3, 8.7 Hz, 1H), 4.42 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.06 (m, 1H), 3.65-3.50 (m, 2H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.50-1.55 (m, 17H), 1.43 (m, 1H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.92 (t, J = 7.2 Hz, 3H)₀

実施例1(13)

(13E, 16 α) -17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-5-(4 25 -エトキシカルボニルチアゾール-2-イル) -9-オキソ-1, 2, 3, 4, 20-ペンタノル-5, 8-ジアザプロスト-13-エン



TLC: Rf 0.49 (酢酸エチル: メタノール=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.37 (s, 1H), 6.07 (br, 1H), 5.81 (dt, J = 15.3, 6.6 Hz, 1H), 5.41 (dd, J = 15.3, 9.0 Hz, 1H), 4.34 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.07 (m, 1H), 3.66-3.40 (m, 5H), 2.50-1.60 (m, 14H), 1.44 (m, 1H), 1.36 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.92 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

5

実施例1 (14)

(13E) - 5 - (4-エトキシカルボニルチアゾール-2-イル) - 9 - オキソ-1, 2, 3, 4, 20-ペンタノル-5-チア-8-アザプロスト - <math>13-エン

10 TLC: Rf 0.30 (ヘキサン: 酢酸エチル=1:2);

NMR: δ 8.02 (s, 1H), 5.66 (dt, J = 15.3, 6.9 Hz, 1H), 5.21 (dd, J = 15.3, 8.7 Hz, 1H), 4.39 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.14 (m, 1H), 3.83 (dt, J = 13.5, 6.9 Hz, 1H), 3.48-3.40 (m, 2H), 3.30 (dt, J = 13.5, 6.9 Hz, 1H), 2.48-2.10 (m, 4H), 2.08-1.93 (m, 2H), 1.71 (m, 1H), 1.39 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.35-1.16 (m, 5H), 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

15

実施例1 (15)

(13E) - 17, 17 - プロパノ - 5 - (4 - エトキシカルボニルチアゾ - ルー2 - イル) - 9 - オキソー1, 2, 3, 4, 20 - ペンタノル - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン

20

TLC: Rf 0.32 (ヘキサン: 酢酸エチル=1:2);

NMR(CDCl₃): δ 8.02 (s, 1H), 5.69 (dt, J = 15.3, 6.6 Hz, 1H), 5.21 (dd, J = 15.3, 9.0 Hz, 1H), 4.39 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.84 (dt, J = 13.5, 6.9 Hz, 1H), 3.50-3.39 (m, 2H), 3.31 (dt, J = 13.5, 6.9 Hz, 1H), 2.48-2.12 (m, 3H), 1.96-1.52 (m, 8H), 1.47-1.32 (m, 8H), 0.74 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

25

実施例1 (16)

(13E) -14-(3, 5-ジクロロフェニル) -5-(4-エトキシカルボニルチアゾール-2-イル) -9-オキソ-1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20-デカノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

5 TLC: Rf 0.27 (ヘキサン: 酢酸エチル=1:2);
NMR(CDCl₃): δ 7.95 (s, 1H), 7.23 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 6.50 (d, J = 15.9, 1H), 6.04 (dd, J = 15.9, 9.0 Hz, 1H), 4.47-4.34 (m, 3H), 3.89 (m, 1H), 3.56-3.28 (m, 3H), 2.55-2.14 (m, 3H), 1.8 6 (m, 1H), 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

10 実施例 2

 $(13E, 16\alpha) - 17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル) - 9-オキソ-1, 2, 3, 4, 20-ペンタノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン$

実施例1で製造した化合物(93mg)のエタノール(2mL)溶液に、2N水酸化ナトリウム水溶液(0.5mL)を加え、室温で2時間撹拌した。この反応溶液に塩酸を加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1)で精製して、下記物性値を有する本発明化合物(78mg)を得た。

TLC: Rf 0.25 (クロロホルム: メタノール=4:1);

NMR (CDCl₃): δ 8.08 (brs, 1H), 5.84 (m, 1H), 5.40 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 4.00-2.50 (br, 2H), 3.78 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.32 (m, 2H), 2.50-1.58 (m, 12H), 1.44 (m, 1H), 1.26 (m, 1H), 0.92 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

5

実施例2(1)~2(16)

実施例1で製造した化合物の代わりに実施例1 (1) ~1 (16) で製造した化合物を用いて、実施例2と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

10

実施例2(1)

(13E) -20-メチル-15-ヒドロキシ-9-オキソー5, 17-ジ チア-8-アザプロスト-13-エン酸

15 高極性体

TLC: Rf 0.37 (クロロホルム: メタノール=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 5.75 (dd, J = 15.6, 4.8 Hz, 1H), 5.63 (dd, J = 15.6, 8.1 Hz, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.23-2.20 (m, 16H), 1.99-1.70 (m, 3H), 1.58 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H)_o

20 なお、15位の立体は決定していないが、単一の化合物である。

実施例2(2)

(15α, 13E) - 15 - ヒドロキシ - 5 - (4 - カルボキシチアゾール



-2-1ル) -9-オキソー1, 2, 3, 4-テトラノルー5-チアー8-アザプロストー13-エン

TLC: Rf 0.30 (クロロホルム: メタノール=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 8.10 (s, 1H), 5.80 (dd, J = 15.6, 6.0 Hz, 1H), 5.55 (dd, J = 15.6, 8.7 Hz, 1H), 4.30-3.77 (m, 5H), 3.60-3.29 (m, 3H), 2.58-2.20 (m, 3H), 1.80 (m, 1H), 1.62-1.21 (m, 8H), 0.88 (t, J = 7.5 Hz, 3H)_o

実施例2(3)

 $(15\alpha, 13E) - 20, 20-エタノー15-ヒドロキシー9-オキソ$ -5-チア-8-アザプロストー13-エン酸

TLC: Rf 0.37 (クロロホルム: メタノール=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 5.73 (dd, J = 15.3, 5.7 Hz, 1H), 5.53 (ddd, J = 15.3, 8.1, 1.0 Hz, 1H), 4.18 (m, 2H), 3.63 (m, 1H), 3.30-2.78 (m, 2H), 2.75-2.20 (m, 10H), 1.98-1.67 (m, 3H), 1.62-1.10 (m, 8H), 0.62 (m, 1H), 0.40 (m, 2H), -0.02 (m, 2H)_o

15

10

実施例2(4)

 $(13E, 16\alpha) - 17, 17-プロパノー16-ヒドロキシー9ーオキソー20-ノルー8-アザプロストー13-エン酸$

TLC: Rf 0.38 (クロロホルム: メタノール=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 5.79 (dt, J = 15.3, 6.9 Hz, 1H), 5.38 (dd, J = 15.3, 8.7 Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 4.00-3.00 (br, 2H), 3.58 (dd, J = 9.9, 2.4 Hz, 1H), 3.52 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.50-1.20 (m, 24H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

実施例2(5)

 ンタノルー8-アザプロスト-13-エン酸

TLC: Rf 0.32 (クロロホルム: メタノール=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.25 (m, 1H), 7.20-7.10 (m, 3H), 5.71 (dt, J = 15.3, 7.2 Hz, 1H), 5.32 (dd, J = 15.3, 9.0 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.50-3.00 (br, 2H), 3.86 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.65 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 3.59 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 3.56 (dd, J = 9.9, 2.1 Hz, 1H), 2.55-1.50 (m, 13H), 1.44 (m, 1H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H)₀

実施例2(6)

10 (13E, 16α) -17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシー9ーオキソー1, 5-(1, 3-インターフェニレン) -2, 3, 4, 20ーテトラノル-8-アザプロスト-13-エン酸

TLC: Rf 0.48 (クロロホルム: メタノール=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.93 (m, 2H), 7.45-7.38 (m, 2H), 5.74 (m, 1H), 5.36 (dd, J = 15.3, 9.0 Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.63-3.51 (m, 2H), 3.00 (m, 1H), 2.67 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.55-2.12 (m, 4H), 2.08-1.58 (m, 12H), 1,41 (m, 1H), 0.91 (t, J = 7.8 Hz, 3H).

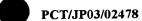
実施例2 (7)

25

(13E, 16α) -17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-9-オキ
 20 ソ-1, 5-(2, 5-インターチエニレン) -2, 3, 4, 20-テトラノル-8-アザプロスト-13-エン酸

TLC: Rf 0.19 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.68 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 5.77 (m, 1H), 5.65 (bs, 1H), 5.36 (dd, J = 15.3, 8.7 Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.62 -3.50 (m, 2H), 3.03 (m, 1H), 2.86 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.55 -2.18 (m, 4H), 2.11-1.58 (m, 12H), 1.41 (m, 1H), 0.92 (t, J = 7.2 Hz, 3H)_o



実施例2(8)

 $(13E, 16\alpha) - 17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-9-オキソー1, 6-(1, 4-インターフェニレン) - 2, 3, 4, 5, 20-ペ$

5 ンタノル-8-アザプロスト-13-エン酸

TLC: Rf 0.28 (酢酸エチル: 酢酸=100:1);

NMR (CDCl₃): δ 8.01 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.67 (ddd, J = 15.3, 8.1, 6.6 Hz, 1H), 5.27 (dd, J = 15.3, 9.0 Hz, 1H), 3.88-3.72 (m, 2H), 3.57 (dd, J = 9.6, 2.7 Hz, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.00-2. 80 (m, 2H), 2.50-1.58 (m, 13H), 1.45 (m, 1H), 0.93 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

実施例2(9)

10

15

20

(13E) - 17, 17 - プロパノ - 5 - (4 - カルボキシチアゾール - 2 - イル) <math>-9 - オキソ - 1, 2, 3, 4, 19, $20 - \!\!\!$ キサノル $-5 - \!\!\!$ ア $-8 - \!\!\!$ アザプロスト $-13 - \!\!\!$ エン

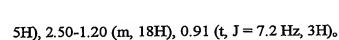
TLC: Rf 0.35 (クロロホルム:メタノール: 酢酸=9:1:0.1);

NMR (CDCl₃): δ 8.08 (s, 1H), 5.74 (dt, J = 15.0, 6.9 Hz, 1H), 5.27 (dd, J = 15.0, 8.4 Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.40-3.20 (m, 2H), 2.53-2.15 (m, 3H), 2.09-1.53 (m, 9H), 1.50-1.40 (m, 2H), 1.08 (s, 3H).

実施例2 (10)

 $(16\alpha)-17$, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソー1, 2, 3, 4, 20-ペンタノル-5-チア-8-アザプロスタン

25 TLC: Rf 0.28 (クロロホルム:メタノール: 酢酸=90:10:1);
NMR (CDCl₃): δ 8.07 (s, 1H), 5.00-4.00 (br, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.75-3.20 (m,



実施例2 (11)

(13E, 16α) -17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-9-オキ
 5 ソ-1, 5-(1, 4-インターフェニレン) -2, 3, 4, 20-テトラノル-8-アザプロスト-13-エン酸

TLC: Rf 0.24 (酢酸エチル: 酢酸=100:1);

NMR (CDCl₃): δ 8.00 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.00-4.00 (br, 2H), 5.71 (dt, J = 15.6, 6.9 Hz, 1H), 5.36 (dd, J = 15.6, 8.7 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.53 (dd, J = 9.9, 2.4 Hz, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.67 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.50-1.55 (m, 15H), 1.43 (m, 1H), 0.91 (t, J = 7.2 Hz, 3H)_o

実施例2(12)

(13E, 16α) -17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-5-(4
 15 -カルボキシチアゾール-2-イル) -9-オキソ-1, 2, 3, 4, 20
 -ペンタノル-8-アザプロスト-13-エン

TLC: Rf 0.47 (クロロホルム:メタノール: 酢酸=80:20:1);
NMR (CDCl₃): δ 8.13 (s, 1H), 5.81 (dt, J = 15.0, 7.2 Hz, 1H), 5.41 (dd, J = 15.0, 8.7 Hz, 1H), 5.50-4.00 (br, 2H), 4.07 (m, 1H), 3.61 (dd, J = 9.6, 2.7 Hz, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 3.04 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 2.50-1.60 (m, 15H), 1.45 (m, 1H), 0.92 (t, J = 7.5 Hz, 3H)_o

実施例2(13)

(13E, 16α) -17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-5-(4
 25 -カルボキシチアゾール-2-イル) -9-オキソ-1, 2, 3, 4, 20
 -ペンタノル-5, 8-ジアザプロスト-13-エン



TLC: Rf 0.49(クロロホルム:メタノール:酢酸=80:20:1); NMR (CDCl₃): δ 11.78 (br, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.03 (dt, J=15.0, 7.2 Hz, 1H), 5.29 (dd, J=15.0, 8.7 Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.65-3.30 (m, 5H), 2.50-1.55 (m, 15H), 1.42 (m, 1H), 0.90 (t, J=7.5 Hz, 3H)。

5

実施例2(14)

(13E) -5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル) -9-オキソー 1, 2, 3, 4, 20-ペンタノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

TLC: Rf 0.37 (クロロホルム:メタノール: 酢酸=9:1:0.1);
NMR (CDCl₃): δ 8.08 (s, 1H), 5.72 (dt, J = 15.3, 6.6 Hz, 1H), 5.27 (dd, J = 15.3, 9.0 Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.40-3.21 (m, 2H), 2.54-2.15 (m, 3H), 2.13-2.00 (m, 2H), 1.75 (m, 1H), 1.4 5-1.17 (m, 6H), 0.89 (t, J = 6.6 Hz, 3H)。

15

実施例2(15)

(13E) - 17, 17 - プロパノ - 5 - (4 - カルボキシチアゾール - 2 - イル) <math>-9 - オキソ - 1, 2, 3, 4, 20 - ペンタノル - 5 - チア - 8 - アザプロスト <math>-13 - x

TLC: Rf 0.37 (クロロホルム:メタノール: 酢酸=9:1:0.1);
NMR(CDCl₃): δ 8.09 (s, 1H), 5.74 (dt, J = 15.3, 6.6 Hz, 1H), 5.28 (dd, J = 15.3, 8.7 Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.41-3.23 (m, 2H), 2.54-2.16 (m, 3H), 2.04-1.89 (m, 2H), 1.88-1.63 (m, 7H), 1.52-1.40 (m, 4H), 0.77 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

25

実施例2 (16)



(13E) -14-(3,5-ジクロロフェニル) -5-(4-カルボキシ チアゾール-2-イル) -9-オキソ-1,2,3,4,15,16,17, 18,19,20-デカノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン TLC: Rf 0.33 (クロロホルム:メタノール: 酢酸=9:1:0.1);

5 NMR(CDCl₃): δ 8.08 (s, 1H), 7.27 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 6.49 (d, J = 15.6, 1H), 6.07 (dd, J = 15.6, 8.7 Hz, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.41-3.30 (m, 2H), 2.62-2.43 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 1.89 (m, 1H)_o

参考例10

10 2-(2-アミノエチルチオ) チアゾール-4-カルボン酸・エチルエステル・塩酸塩

2-ブロモーチアゾールー4-カルボン酸・エチルエステル(3.00g)のエ

タノール (15 m L) 溶液にトリプチルホスフィン (25 m g)、システアミン (1.2 g) を加え室温で16時間撹拌した。さらにシステアミン (1.0 g) を加え、室温で3時間、50℃で5時間撹拌した。反応溶液を室温まで冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注いで中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣を酢酸エチル (30 m L) で希釈し、4 N 塩化水素一酢酸エチル溶液を加えた。析出した固体をろ取し、下記物性値を有する標題化合物 (2.28 g)を20 得た。

TLC: Rf 0.20 (クロロホルム: メタノール=9:1);
NMR (CD₃OD): δ 8.33 (s, 1H), 4.37 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.55 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.37 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

25 参考例11

3- (4-t-ブチルベンゾイル)プロパン酸・エチルエステル

5

20



tーブチルベンゼン $(2.00\,\mathrm{g})$ の1, 2ージクロロエタン $(3\,\mathrm{0\,m\,L})$ 溶液 に氷冷下、塩化アルミニウム $(2.2\,\mathrm{g})$ を加え、エチル スクシニルクロライド $(2.3\,\mathrm{m\,L})$ を滴下し、室温で $2\,\mathrm{3\,em\,l}$ 時間撹拌した。反応溶液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を $1\,\mathrm{N}$ 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー $(n-\Lambda++)$: 酢酸エチル= $9:1\to5:1$) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 $(6\,2\,9\,\mathrm{m\,g})$ を得た。

TLC: Rf 0.65 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=3:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.92 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.16 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.29 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.34 (s, 9H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H)_o

実施例3

2-(2-(2-(4-t-ブチルフェニル)-5-オキソピロリジン-115 -イル) エチルチオ) チアゾール-4-カルボン酸・エチルエステル

アルゴン気流下、参考例10で製造した化合物(270mg)のエタノール (5mL)溶液に炭酸水素ナトリウム(84mg)を加え10分間撹拌した後、酢酸 (0.12mL)および参考例11で製造した化合物(262mg)を加え、室温で15分間撹拌した。反応溶液に水素化シアノホウ素ナトリウム (125mg)を加え、70℃で終夜撹拌した。反応溶液に水を加え酢酸エ

5 TLC: Rf 0.28 (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1);
NMR (CDCl₃): δ 7.99 (s, 1H), 7.34 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.12 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.79 (dd, J=7.8, 5.4 Hz, 1H), 4.40 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.93 (dt, J=14.4, 7.2 Hz, 1H), 3.45-3.28 (m, 2H), 3.01 (dt, J=14.4, 6.9 Hz, 1H), 2.64-2.33 (m, 3H), 1.90 (m, 1H), 1.40 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.30 (s, 9H)。

実施例3(1)~3(13)

参考例11で製造した化合物の代わりに相当する誘導体を用いて、実施例 3と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

15 実施例3(1)

10

NMR (CDCl₃): δ 8.00 (s, 1H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.79 (dd, J = 7.5, 5.4 Hz, 1H), 4.41 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.93 (dt, J = 14.1, 7.2 Hz, 1H), 3.37 (m, 2H), 3.01 (dt, J = 14.1, 6.3 Hz, 1H), 2.64-2.35 (m, 5H), 1.90 (m, 1H), 1.55 (m, 2H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.35 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H)_o

実施例3 (2)

25 2-(2-(4-(1-)) エチルチオ) フェニル) -5- オキソピロリジン-1- イル) エチルチオ) チアゾール-4- カルボン酸・エチ

ルエステル

5

20

25

TLC: Rf 0.80 (クロロホルム:メタノール: 酢酸=90:10:1);
NMR (CDCl₃): δ 7.99 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.82 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.40 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.91 (m, 1H), 3.36 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 2.65-2.35 (m, 3H), 2.10-1.55 (m, 6H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.40-1.15 (m, 4H), 0.87 (t, J = 6.6 Hz, 3H)。

実施例3 (3)

2- (2- (2- (4-プロポキシフェニル) -5-オキソピロリジン-1
10 -イル) エチルチオ) チアゾールー4-カルボン酸・エチルエステル
TLC: Rf 0.15 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=1:1);
NMR (CDCl₃): δ 8.00 (s, 1H), 7.11 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.84 (d, J=9.0 Hz, 2H),
4.76 (dd, J=7.8, 5.4 Hz, 1H), 4.40 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.94-3.81 (m, 3H), 3.44-3.28
(m, 2H), 3.01 (dt, J=14.4, 6.9 Hz, 1H), 2.60-2.35 (m, 3H), 1.88 (m, 1H), 1.80 (q, J=
15 7.2 Hz, 2H), 1.40 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.03 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

実施例3 (4)

2-(2-(2-(1, 1'-ビフェニル-4-イル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) チアゾール-4-カルボン酸・メチルエステル TLC: Rf 0.23 (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.98 (s, 1H), 7.62-7.52 (m, 4H), 7.49-7.32 (m, 3H), 7.31-7.24 (m, 2H), 4.89 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 4.38 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.98 (dt, J = 14.4, 7.2 Hz, 1H), 3.46-3.37 (m, 2H), 3.06 (dt, J = 14.4, 6.9 Hz, 1H), 2.64-2.37 (m, 3H), 1.95 (m, 1H), 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 3H)_o

実施例3(5)

2-(2-(2-(4-n-n+2)) - 5-オキソピロリジンー 1-イル) エチルチオ) チアゾールー<math>4-カルボン酸・エチルエステル TLC: Rf 0.34(酢酸エチル: n-0キサン=1:1):

NMR (CDCl₃): δ 8.00 (s, 1H), 7.21-7.26 (m, 4H), 4.82-4.75 (m, 1H), 4.41 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.98-3.87 (m, 1H), 3.44-3.29 (m, 2H), 3.07-2.95 (m, 1H), 2.63-2.33 (m, 5H), 1.97-1.84 (m, 1H), 1.65-1.51 (m, 2H), 1.46-1.21 (m, 9H), 0.93-0.82 (m, 3H)_o

実施例3 (6)

2-(2-(2-(4-n-プロピルフェニル) -5-オキソピロリジンー 1 ーイル) エチルチオ) チアゾールー4ーカルボン酸・エチルエステル TLC: Rf 0.21 (酢酸エチル: n-ヘキサン=1:1); NMR (CDCl₃): δ 8.00 (s, 1H), 7.15-7.09 (m, 4H), 4.79 (dd, J = 7.5, 5.7 Hz, 1H), 4.41 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.93 (dt, J = 14.1, 7.2 Hz, 1H), 3.42-3.39 (m, 2H), 3.00 (dt, J = 14.1, 6.6 Hz, 1H), 2.60-2.35 (m, 5H), 1.96-1.83 (m, 1H), 1.68-1.55 (m, 2H), 1.40

実施例3 (7)

(t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

2-(2-(2-フェニルー5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)
チアゾールー4-カルボン酸・エチルエステル

TLC: Rf 0.15 (酢酸エチル: n ーヘキサン=1:1);
NMR (CDCl₃): δ 8.00 (s, 1H), 7.36-7.27 (m, 3H), 7.24-7.16 (m, 2H), 4.83 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 4.40 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.95 (dt, J = 14.1, 7.2 Hz, 1H), 3.46-3.30 (m, 2H), 3.01 (dt, J = 14.1, 6.3 Hz, 1H), 2.64-2.35 (m, 3H), 1.99-1.83 (m, 1H), 1.40 (t, J = 6.9 Hz, 3H)_o

25

15

実施例3(8)



2-(2-(2-(4-エチルフェニル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) チアゾールー4ーカルボン酸・エチルエステル

TLC: Rf 0.17 (酢酸エチル: n-ヘキサン=1:1);

NMR (CDCl₃): δ 8.00 (s, 1H), 7.20-7.07 (m, 4H), 4.79 (dd, J = 7.5, 5.4 Hz, 1H), 4.40 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.93 (dt, J = 14.1, 6.9 Hz, 1H), 3.37 (dt, J = 6.6, 1.8 Hz, 2H), 3.01 (dt, J = 14.1, 6.3 Hz, 1H), 2.66-2.37 (m, 5H), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.40 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H)_o

実施例3 (9)

2- (2- (2- (4-n-ペンチルフェニル) -5-オキソピロリジンー 1-イル) エチルチオ) チアゾールー4ーカルボン酸・エチルエステル TLC: Rf 0.31 (酢酸エチル: n-ヘキサン=1:1); NMR (CDCl₃): δ 8.00 (s, 1H), 7.15-7.08 (m, 4H), 4.78 (dd, J = 8.1, 5.7 Hz, 1H), 4.41 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.98-3.86 (m, 1H), 3.37 (dt, J = 6.6, 2.4 Hz, 2H), 3.06-2.95 (m, 1H), 2.63-2.35 (m, 5H), 1.97-1.86 (m, 1H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.37-1.26 (m, 4H), 0.91-0.85 (m, 3H)。

実施例3(10)

実施例3(11)

25

2-(2-(2-(4-n-x))-5-x+y) 2-(2-(4-n-x)) 2-(4-n-x) 2-(4

NMR(CDCl₃): δ 8.00 (s, 1H), 7.20-7.09 (m, 4H), 4.82-4.76 (m, 1H), 4.41 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.98-3.87 (m, 1H), 3.37 (dt, J = 6.3, 2.4 Hz, 2H), 3.06-2.96 (m, 1H), 2.63-2.35 (m, 5H), 1.97-1.84 (m, 1H), 1.65-1.52 (m, 2H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.35-1.23 (m, 10H), 0.92-0.85 (m, 3H)_o

実施例3 (12)

2- (2- (2- (4-n-ヘプチルフェニル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) チアゾールー4ーカルボン酸・エチルエステル TLC: Rf 0.32 (酢酸エチル: n-ヘキサン=1:1); NMR(CDCl₃): δ 8.00 (s, 1H), 7.19-7.05 (m, 4H), 4.82-4.76 (m, 1H), 4.40 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.98-3.87 (m, 1H), 3.37 (dt, J=6.6, 2.1 Hz, 2H), 3.06-2.95 (m, 1H), 2.63-2.34 (m, 5H), 1.98-1.85 (m, 1H), 1.66-1.52 (m, 2H), 1.40 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.37-1.21 (m, 8H), 0.95-0.82 (m, 3H)。

実施例3 (13)

2-(2-(2-(3-n-h+v)) -5-オキソピロリジン-20 1-イル) エチルチオ)チアゾールー4ーカルボン酸・エチルエステル TLC: Rf 0.32(酢酸エチル:<math>n-h+v=1:1); NMR(CDCl₃): δ 8.00 (s, 1H), 7.24 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.13-7.08 (m, 1H), 7.03-6.97 (m, 2H), 4.82-4.76 (m, 1H), 4.40 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.99-3.89 (m, 1H), 3.38 (dt, J=6.6, 1.2 Hz, 2H), 3.07-2.97 (m, 1H), 2.62-2.36 (m, 5H), 1.97-1.85 (m, 1H), 1.63-1.51 (m, 2H), 1.40 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.37-1.22 (m, 6H), 0.92-0.83 (m, 3H)。



実施例4~4(13)

実施例1で製造した化合物の代わりに実施例3~3(13)で製造した化合物を用いて、実施例2と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

5

実施例4

TLC: Rf 0.29 (クロロホルム:メタノール: 酢酸=9:1:0.1);
NMR (CDCl₃): δ 8.07 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.68 (dd, J = 7.5, 6.0 Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.30-3.10 (m, 3H), 2.69-2.39 (m, 3H), 1.95 (m, 1H), 1.32 (s, 9H)。

15 実施例4(1)

20

2-(2-(2-(4-n-ブチルフェニル)-5-オキソピロリジン-1 ーイル) エチルチオ) チアゾールー4-カルボン酸

TLC: Rf 0.25 (クロロホルム:メタノール: 酢酸=200:20:1);
NMR (CDCl₃): δ 8.07 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.67 (dd, J = 7.8, 6.0 Hz, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.30-3.05 (m, 3H), 2.70-2.40 (m, 5H), 1.95 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.36 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

実施例4 (2)

2-(2-(2-(4-(1-)) -5-) -5-) フェニル) 2-(2-(2-(4-(1-)) -5-) -5-) ソピロリジン2-(2-(4-(1-)) -5-) チアゾール2-(2-(2-(4-(1-)) -5-) -5-) サアゾール2-(2-(2-(4-(1-)) -5-) -5-) カアゾール2-(2-(2-(4-(1-)) -5-) -5-) カアゾール2-(2-(2-(4-(1-)) -5-) -5-)

5 TLC: Rf 0.51 (クロロホルム:メタノール: 酢酸=90:10:1);
NMR (CDCl₃): δ 8.07 (s, 1H), 7.37 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.20 (d, J=8.1 Hz, 2H), 4.77-4.63 (m, 2H), 3.96 (m, 1H), 3.35-3.07 (m, 3H), 2.71-2.40 (m, 3H), 2.02-1.58 (m, 3H), 1.55-1.17 (m, 6H), 0.87 (t, J=6.6 Hz, 3H)。

10 実施例4(3)

2-(2-(4-)プロポキシフェニル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) チアゾール-4-カルボン酸

TLC: Rf 0.35 (クロロホルム:メタノール: 酢酸=9:1:0.1);

NMR (CDCl₃): δ 8.08 (s, 1H), 7.14 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.7 Hz, 2H),

15 4.65 (dd, J = 7.5, 6.6 Hz, 1H), 3.92 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.89 (m, 1H), 3.32-3.05 (m, 3H), 2.69-2.38 (m, 3H), 1.95 (m, 1H), 1.81 (m, 2H), 1.04 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

実施例4(4)

2-(2-(2-(1, 1'-ビフェニル-4-イル) -5-オキソピロリジ

20 ン-1-イル) エチルチオ) チアゾール-4-カルボン酸

TLC: Rf 0.31 (クロロホルム:メタノール: 酢酸=9:1:0.1);

NMR (CDCl₃): δ 8.07 (s, 1H), 7.65-7.55 (m, 4H), 7.49-7.41 (m, 2H), 7.40-7.27 (m, 3H), 4.76 (dd, J = 7.8, 5.7 Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.38-3.11 (m, 3H), 2.76-2.43 (m, 3H), 2.00 (m, 1H)_o

25

実施例4 (5)

2-(2-(2-(4-n-ヘキシルフェニル)-5-オキソピロリジンー1-イル)エチルチオ)チアゾール-4-カルボン酸

TLC: Rf 0.26(塩化メチレン: メタノール=5:1);

NMR (CDCl₃): δ 8.08 (s, 1H), 7.22-7.10 (m, 4H), 4.72-4.65 (m, 1H), 4.00-3.85 (m, 1H), 3.31-3.08 (m, 3H), 2.71-2.40 (m, 5H), 2.02-1.89 (m, 1H), 1.67-1.54 (m, 2H), 1.43-1.24 (m, 6H), 0.95-0.83 (m, 3H)_o

実施例4 (6)

2-(2-(2-(4-n-))ロピルフェニル) -5-オキソピロリジンー

10 1-イル) エチルチオ) チアゾールー4-カルボン酸

TLC: Rf 0.24(塩化メチレン: メタノール=5:1);

NMR (CDCl₃): δ 8.08 (s, 1H), 7.22-7.11 (m, 4H), 4.72-4.65 (m, 1H), 4.00-3.86 (m, 1H), 3.44-3.09 (m, 3H), 2.70-2.40 (m, 5H), 2.01-1.89 (m, 1H), 1.70-1.57 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H)_o

15

実施例4 (7)

2-(2-(2-フェニル-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) チアゾール-4-カルボン酸

TLC: Rf 0.21 (塩化メチレン: メタノール=5:1);

20 NMR (CDCl₃): δ 8.08 (s, 1H), 7.42-7.31 (m, 3H), 7.28-7.20 (m, 2H), 4.76-4.70 (m, 1H), 4.02-3.89 (m, 1H), 3.34-3.10 (m, 3H), 2.71-2.42 (m, 3H), 2.02-1.90 (m, 1H).

実施例4 (8)

2-(2-(2-(4-エチルフェニル)-5-オキソピロリジン-1-イ

25 ル) エチルチオ) チアゾールー4ーカルボン酸

TLC: Rf 0.17(塩化メチレン: メタノール=5:1);



NMR (CDCl₃): δ 8.07 (s, 1H), 7.22-7.10 (m, 4H), 4.70-4.64 (m, 1H), 4.01-3.88 (m, 1H), 3.29-3.12 (m, 3H), 2.71-2.41 (m, 5H), 2.01-1.89 (m, 1H), 1.25 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

5 実施例4(9)

2-(2-(2-(4-n-ペンチルフェニル)-5-オキソピロリジンー 1-イル) エチルチオ) チアゾールー<math>4-カルボン酸

TLC: Rf 0.23 (塩化メチレン: メタノール=5:1);

NMR (CDCl₃): δ 8.84 (brs, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.22-7.09 (m, 4H), 4.74-4.67 (m, 1H), 3.98-3.87 (m, 1H), 3.35-3.12 (m, 3H), 2.69-2.40 (m, 5H), 2.03-1.88 (m, 1H), 1.66-1.55 (m, 2H), 1.42-1.25 (m, 4H), 0.93-0.85 (m, 3H)_o

実施例4(10)

2-(2-(2-(4-メチルフェニル)-5-オキソピロリジン-1-イ

15 ル) エチルチオ) チアゾールー4ーカルボン酸

TLC: Rf 0.17 (ジクロロエタン: メタノール=5:1);

NMR(CDCl₃): δ 8.07 (s, 1H), 7.22-7.09 (m, 4H), 4.70-4.63 (m, 1H), 3.98-3.85 (m, 1H), 3.30-3.03 (m, 3H), 2.69-2.41 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.01-1.88 (m, 1H)_o

20 実施例4(11)

2-(2-(2-(4-n-x)0) - 5-x+y = 2 - (2-(2-(4-n-x)0) - 5-x+y = 2 - (2-(4-n-x)0) - (2-(4-n-x)0) = 2 - (2-(

TLC: Rf 0.32 (ジクロロエタン: メタノール= 5:1);

NMR(CDCl₃): δ 8.08 (s, 1H), 7.22-7.09 (m, 4H), 4.70-4.63 (m, 1H), 4.00-3.89 (m, 25 1H), 3.31-3.08 (m, 3H), 2.67-2.40 (m, 5H), 2.01-1.90 (m, 1H), 1.68-1.54 (m, 2H), 1.39-1.16 (m, 10H), 0.96-0.82 (m, 3H)_o



実施例4(12)

 $2-(2-(2-(4-n-\alpha プチルフェニル)-5-オキソピロリジンー 1-イル) エチルチオ) チアゾールー<math>4-$ カルボン酸

5 TLC: Rf 0.16 (ジクロロエタン: メタノール=5:1);
NMR(CDCl₃): δ 9.22 (brs, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.23-7.09 (m, 4H), 4.75-4.68 (m, 1H), 4.01-3.86 (m, 1H), 3.36-3.12 (m, 3H), 2.69-2.39 (m, 5H), 2.02-1.89 (m, 1H), 1.67-1.53 (m, 2H), 1.39-1.20 (m, 8H), 0.92-0.83 (m, 3H)。

10 実施例4(13)

TLC: Rf 0.32 (ジクロロエタン: メタノール=5:1);

NMR(CDCl₃): δ 8.08 (s, 1H), 7.29 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.18-7.13 (m, 1H), 7.06-7.00 (m, 2H), 4.71-4.65 (m, 1H), 4.01-3.90 (m, 1H), 3.30-3.07 (m, 3H), 2.69-2.41 (m, 5H), 2.02-1.89 (m, 1H), 1.64-1.52 (m, 2H), 1.37-1.22 (m, 6H), 0.91-0.82 (m, 3H).

実施例5(1)~5(45)

参考例3で製造した化合物またはその代わりに相当するアルデヒド誘導体、 20 および参考例9で製造した化合物の代わりに相当するアミン誘導体を用いて、 実施例1と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

実施例5(1)

(13E, 16α) -17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-5-(4
 25 ーメトキシカルボニルオキサゾールー2ーイル) -9-オキソー1, 2, 3, 4, 20-ペンタノル-8-アザプロスト-13-エン

TLC: Rf 0.07(酢酸エチル);

NMR (CDCl₃): δ 8.14 (s, 1H), 5.78 (dt, J = 15.0, 7.5 Hz, 1H), 5.37 (dd, J = 15.0, 9.0 Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.62-3.49 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 2.80 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.49-2.14 (m, 4H), 2.10-1.52 (m, 11H), 1.44 (m, 1H), 0.91 (t, J = 7.5 Hz, 3H),

実施例5 (2)

5

15

20

5-(4-エトキシカルボニルチアゾール-2-イル)-9-オキソ-14,

10 15-(1, 4-インターフェニレン)-1, 2, 3, 4-テトラノル-5-チア-8-アザプロスタン

TLC: Rf 0.19 (酢酸エチル: n-ヘキサン=1:1):

NMR (CDCl₃): δ 7.99 (s, 1H), 7.10-7.01 (m, 4H), 4.43-4.34 (m, 3H), 3.44-3.28 (m, 3H), 3.08-2.94 (m, 1H), 2.89-2.41 (m, 8H), 1.84-1.48 (m, 4H), 1.41-1.19 (m, 9H), 0.92-0.81 (m, 3H)_o

実施例5 (3)

(13E) -5- (4-エトキシカルボニルチアゾール-2-イル) -9-オキソー1, 2, 3, 4, 18, 19, 20-ヘプタノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

TLC: Rf 0.29 (ヘキサン: 酢酸エチル=1:2):

NMR (CDCl₃): δ 8.03 (s, 1H), 5.65 (dt, J = 15.3, 6.6 Hz, 1H), 5.22 (dd, J = 15.3, 8.7 Hz, 1H), 4.40 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.14 (m, 1H), 3.83 (dt, J = 13.5, 6.9 Hz, 1H), 3.50-3.40 (m, 2H), 3.30 (dt, J = 13.5, 6.9 Hz, 1H), 2.46-2.10 (m, 3H), 2.02-1.90 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.38-1.28 (m, 2H), 0.85 (t, J = 7.2 Hz, 3H)_o

実施例5(4)

5

10

15

25

(13E) - 5 - (4-x)キシカルボニルチアゾール-2-4ル)-9-4オキソ-1, 2, 3, 4, 19, 20--4キリル-5-4チアー8-アザプロスト-13-xエン

TLC: Rf 0.30 (ヘキサン: 酢酸エチル=1:2);

NMR (CDCl₃): δ 8.02 (s, 1H), 5.65 (dt, J = 15.3, 6.6 Hz, 1H), 5.21 (dd, J = 15.3, 8.7 Hz, 1H), 4.40 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.14 (m, 1H), 3.83 (dt, J = 13.5, 6.9 Hz, 1H), 3.50-3.39 (m, 2H), 3.29 (dt, J = 13.5, 6.9 Hz, 1H), 2.46-2.10 (m, 3H), 2.04-1.93 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.36-1.17 (m, 4H), 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 3H),

実施例5 (5)

(2E, 13E, 16α) -17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-3,
 6-(1, 4-インターフェニレン) -9-オキソ-4, 5, 20-トリノル-8-アザプロスト-2, 13-ジエン酸・エチルエステル

TLC: Rf 0.30 (酢酸エチル);

NMR (CDCl₃): δ 7.65 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.40 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 5.67 (dt, J = 15.4, 7.2 Hz, 1H), 5.28 (dd, J = 15.4, 8.7 Hz, 1H), 4.25 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.88-3.70 (m, 2H), 3.57 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.95-2.70 (m, 2H), 2.50-1.40 (m, 15H), 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.92 (t, J = 7.2 Hz, 2H)

Hz, 3H).

5

実施例5 (6)

(13E, 16α) -17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-1, 7-(2, 5-インターチエニレン) -9-オキソ-2, 3, 4, 5, 6, 20-ヘキサノル-8-アザプロスト-13-エン酸・メチルエステル

TLC: Rf 0.58 (クロロホルム: メタノール=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 0.93 (t, J= 7.2 Hz, 3 H), 1.73 (m, 11 H), 2.35 (m, 4 H), 3.55 (m, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 4.01 (m, 1 H), 4.20 (d, J=15.4 Hz, 1 H), 4.92 (d, J=15.4 Hz, 1 H), 5.37 (dd, J=15.0, 9.0 Hz, 1 H), 5.78 (dt, J=15.0, 7.2 Hz, 1 H), 6.93 (m, 1 H), 7.64 (m, 1 H)₀

実施例5 (7)

(13E) -5-(4-エトキシカルボニルチアゾールー2-イル) -9-15 オキソー1, 2, 3, 4-テトラノルー5-チアー8-アザプロストー13-エン

TLC: Rf 0.36 (ヘキサン: 酢酸エチル=1:2);

NMR (CDCl₃): δ 8.02 (s, 1H), 5.66 (dt, J = 15.3, 6.6 Hz, 1H), 5.21 (dd, J = 15.3, 8.7 Hz, 1H), 4.40 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.14 (m, 1H), 3.83 (dt, J = 13.5, 6.9 Hz, 1H), 3.50-3.40 (m, 2H), 3.29 (dt, J = 13.5, 6.9 Hz, 1H), 2.46-2.12 (m, 3H), 2.03-1.91 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.38-1.17 (m, 8H), 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3H)_o

実施例5(8)



プロストー13ーエン

TLC: Rf 0.37 (ヘキサン: 酢酸エチル=1:2);

NMR (CDCl₃): δ 8.02 (s, 1H), 5.66 (dt, J = 15.0, 6.6 Hz, 1H), 5.21 (dd, J = 15.0, 9.0 Hz, 1H), 4.40 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.14 (m, 1H), 3.83 (dt, J = 13.8, 6.9 Hz, 1H), 3.50-3.40 (m, 2H), 3.29 (dt, J = 13.8, 6.9 Hz, 1H), 2.46-2.12 (m, 3H), 2.03-1.93 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.38-1.16 (m, 10H), 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 3H)_o

実施例5 (9)

10 (13E, 15 α) -15-ヒドロキシ-1, 6-(1, 4-インターフェ ニレン) -9-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラノル-8-アザプロスト-13-エン酸・メチルエステル

TLC: Rf 0.18 (酢酸エチル);

NMR (CDCl₃): δ 0.89 (m, 3 H) 1.49 (m, 9 H) 2.12 (m, 1 H) 2.35 (m, 2 H) 2.87 (m, 2 H) 3.12 (m, 1 H) 3.79 (m, 2 H) 3.91 (s, 3 H) 4.11 (m, 1 H) 5.38 (dd, J=15.38, 8.52 Hz, 1 H) 5.58 (dd, J=15.38, 6.32 Hz, 1 H) 7.25 (d, J=7.69 Hz, 2 H) 7.96 (d, J=7.97 Hz, 2 H)_o

実施例5 (10)

20 (13E, 15α) -15-ヒドロキシ-1, 5-(2, 5-インターチエニレン) -9-オキソ-2, 3, 4-トリノル-8-アザプロスト-13-エン酸・メチルエステル

TLC: Rf 0.26(酢酸エチル);

NMR (CDCl₃): δ 0.89 (t, J=6.59 Hz, 3 H) 1.40 (m, 9 H) 1.80 (m, 3 H) 2.31 (m, 2 H) 2.83 (t, J=7.69 Hz, 2 H) 2.98 (m, 1 H) 3.58 (m, 1 H) 3.86 (s, 3 H) 4.08 (m, 3 H) 5.48 (dd, J=15.38, 8.79 Hz, 1 H) 5.68 (dd, J=15.38, 6.32 Hz, 1 H) 6.81 (d, J=3.85 Hz,



1 H) 7.62 (d, J=3.85 Hz, 1 H).

実施例5 (11)

(13E, 15 α) -15-ヒドロキシ-9-オキソ-5-チア-8-アザプロスト-13-エン酸・エチルエステル

TLC: Rf 0.30(酢酸エチル);

NMR (CDCl₃): δ 0.89 (m, 3 H) 1.41 (m, 8 H) 1.81 (m, 4 H) 2.32 (m, 5 H) 2.63 (m, 4 H) 3.11 (m, 1 H) 3.67 (m, 1 H) 4.13 (m, 4 H) 5.53 (dd, J=15.38, 8.24 Hz, 1 H) 5.74 (dd, J=15.38, 5.77 Hz, 1 H)_o

10

5

実施例5(12)

(13E) - 5 - (4-x)キシカルボニルチアゾールー 2 - 4ル) - 9,1 5 - 5 オキソー 1, 2, 3, 4, 20 - ペンタノル - 5 - チア - 8 - アザプロスト <math>- 13 - x ストー 13 - x

15 TLC: Rf 0.38 (酢酸エチル);

NMR (CDCl₃): δ 8.02 (s, 1H), 6.58 (dd, J = 15.6, 7.8 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.52-4.35 (m, 3H), 3.99-3.88 (m, 1H), 3.53-3.37 (m, 2H), 3.29-3.19 (m, 1H), 2.51 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.47-2.22 (m, 3H), 1.89-1.78 (m, 1H), 1.61-1.50 (m, 2H), 1.42-1.23 (m, 5H), 0.90 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

20

実施例5(13)

5-(4-エトキシカルボニルチアゾール-2-イル)-9-オキソー1,2,3,4,20-ペンタノル-5-チア-8-アザプロスタン

TLC: Rf 0.35 (ヘキサン: 酢酸エチル=1:2);

25 NMR (CDCl₃): δ 8.02 (s, 1H), 4.39 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.89 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.54-3.31 (m, 3H), 2.46-2.22 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 1.78-1.60 (m, 2H), 1.39 (t,



J = 7.2 Hz, 3H), 1.38-1.16 (m, 11H), 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

実施例5 (14)

(13E, 15α) -20-エチル-15-ヒドロキシ-5-(4-プトキ
 5 シカルボニルチアゾール-2-イル) -9-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

TLC: Rf 0.40 (酢酸エチル);

NMR (CDCl₃): δ 0.88 (m, 3 H) 0.97 (t, J=7.42 Hz, 3 H) 1.27 (m, 10 H) 1.45 (m, 4 H) 1.76 (m, 3 H) 1.95 (d, J=4.40 Hz, 1 H) 2.30 (m, 3 H) 3.41 (m, 3 H) 3.76 (m, 1 H) 4.08 (m, 1 H) 4.22 (m, 1 H) 4.33 (m, 2 H) 5.55 (m, 1 H) 5.79 (m, 1 H) 7.99 (d, J=3.02 Hz, 1 H)_o

実施例5 (15)

 $(13E, 15\alpha) - 20$ ーメチルー15ーヒドロキシー5ー(4ープトキ 15 シカルボニルチアゾールー2ーイル)-9ーオキソー1, 2, 3, 4ーテト ラノルー5ーチアー8ーアザプロストー13ーエン

TLC: Rf 0.32(酢酸エチル);

NMR (CDCl₃): δ 7.99 (s, 1H), 5.79 (dd, J = 15.3, 5.7 Hz, 1H), 5.54 (ddd, J = 15.3, 8.4, 1.2 Hz, 1H), 4.33 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 4.26-4.16 (m, 1H), 4.14-4.04 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 1H), 3.50-3.30 (m, 4H), 2.45-2.15 (m, 3H), 1.95-1.90 (m, 1H), 1.80-1.65 (m, 3H), 1.50-1.40 (m, 3H), 1.35-1.20 (m, 8H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.90-0.80 (m, 3H)_o

実施例5 (16)

25 $(13E, 15\alpha) - 20-n-プロピルー15-ヒドロキシー5-(4-ブトキシカルボニルチアゾールー2-イル) - 9-オキソー1, 2, 3, 4$

ーテトラノルー5ーチアー8ーアザプロストー13ーエン

TLC: Rf 0.32 (酢酸エチル);

NMR (CDCl₃): δ 7.99 (s, 1H), 5.78 (dd, J = 15.6, 5.7 Hz, 1H), 5.54 (ddd, J = 15.6, 8.4, 1.2 Hz, 1H), 4.33 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 4.26-4.16 (m, 1H), 4.14-4.04 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 1H), 3.50-3.30 (m, 4H), 2.45-2.15 (m, 3H), 1.95-1.90 (m, 1H), 1.80-1.65 (m, 3H), 1.50-1.40 (m, 3H), 1.35-1.20 (m, 12H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.90-0.80 (m, 3H).

実施例5(17)

10 (13Z) -5-(4-エトキシカルボニルチアゾール-2-イル) -9-オキソ-1, 2, 3, 4, 20-ペンタノル-5-チア-8-アザプロスト -13-エン

TLC: Rf 0.28 (ヘキサン: 酢酸エチル=1:2);

NMR (CDCl₃): δ 8.02 (s, 1H), 5.59 (dt, J = 10.5, 7.8 Hz, 1H), 5.22 (dd, J = 10.5, 9.9 Hz, 1H), 4.53 (dt, J = 9.9, 6.9 Hz, 1H), 4.39 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.77 (dt, J = 14.1, 6.3 Hz, 1H), 3.45 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.33 (dt, J = 14.1, 6.3 Hz, 1H), 2.45-1.93 (m, 5H), 1.67 (m, 1H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.38-1.16 (m, 6H), 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3H)_o

20 実施例5(18)

(13Z) - 16 - オキサー17, 17 - ジメチルー5 - (4 - エトキシカルボニルチアゾールー2 - イル) - 9 - オキソー1, 2, 3, 4, 19, 2 0 - ヘキサノルー5 - チアー8 - アザプロストー13 - エン

TLC: Rf 0.20 (ヘキサン: 酢酸エチル=1:2):

25 NMR (CDCl₃): δ 8.02 (s, 1H), 5.76 (dt, J = 11.1, 6.3 Hz, 1H), 5.37 (dd, J = 11.1, 9.9 Hz, 1H), 4.64 (dt, J = 9.9, 6.6 Hz, 1H), 4.39 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.04-3.90 (m,



2H), 3.82 (dt, J = 13.5, 6.3 Hz, 1H), 3.54 - 3.41 (m, 2H), 3.35 (dt, J = 13.5, 6.3 Hz, 1H), 2.48-2.13 (m, 3H), 1.71 (m, 1H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.19 (s, 9H).

実施例5 (19)

5 (13E) -16-オキサー17, 17-ジメチルー5-(4-エトキシカルボニルチアゾールー2-イル) -9-オキソー1, 2, 3, 4, 19, 2 0-ヘキサノルー5-チアー8-アザプロストー13-エン

TLC: Rf 0.20 (ヘキサン: 酢酸エチル=1:2);

NMR (CDCl₃): δ 8.02 (s, 1H), 5.77 (dt, J = 15.3, 5.1 Hz, 1H), 5.50 (dd, J = 15.3, 9.0 Hz, 1H), 4.40 (q, J = 7.2, Hz, 2H), 4.20 (dt, J = 5.1, 8.1 Hz, 1H), 3.90-3.78 (m, 3H), 3.44 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.31 (dt, J = 13.2, 6.3 Hz, 1H), 2.48-2.12 (m, 3H), 1.77 (m, 1H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.18 (s, 9H)_o

実施例5 (20)

15 (13E, 15α) -19-フェニル-15-ヒドロキシ-5-(4-ブトキシカルボニルチアゾール-2-イル) -9-オキソ-1, 2, 3, 4, 2 0-ペンタノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

TLC: Rf 0.27 (酢酸エチル);

NMR (CDCl₃): δ 0.96 (t, J=7.14 Hz, 3 H) 1.51 (m, 11 H) 2.00 (d, J=4.67 Hz, 1 H) 2.00 (m, 3 H) 2.58 (t, J=7.69 Hz, 2 H) 3.37 (m, 3 H) 3.76 (m, 1 H) 4.14 (m, 2 H) 4.31 (t, J=6.59 Hz, 2 H) 5.54 (ddd, J=15.38, 8.52, 1.10 Hz, 1 H) 5.78 (dd, J=15.66, 5.77 Hz, 1 H) 7.21 (m, 5 H) 7.98 (s, 1 H)₀

実施例5 (21)

 5

25



トラノルー5ーチアー8ーアザプロストー13ーエン

TLC: Rf 0.29 (酢酸エチル);

NMR (CDCl₃): δ 0.97 (t, J=7.42 Hz, 3 H) 1.52 (m, 13 H) 1.97 (d, J=4.67 Hz, 1 H) 2.31 (m, 3 H) 2.59 (t, J=7.14 Hz, 2 H) 3.40 (m, 3 H) 3.77 (m, 1 H) 4.14 (m, 2 H) 4.32 (t, J=6.87 Hz, 2 H) 5.54 (ddd, J=15.38, 8.52, 1.10 Hz, 1 H) 5.79 (dd, J=15.38, 5.49 Hz, 1 H) 7.22 (m, 5 H) 7.95 (s, 1 H)₀

実施例5 (22)

 $(13E, 15\alpha) - 20 - ベンジル-15 - ヒドロキシ-5 - (4 - プト$ 10 キシカルボニルチアゾールー2 - イル) - 9 - オキソー1, 2, 3, 4 - テトラノル-5 - チア-8 - アザプロスト-13 - エン

TLC: Rf 0.29 (酢酸エチル);

NMR (CDCl₃): δ 0.97 (t, J=7.42 Hz, 2 H) 1.52 (m, 15 H) 1.96 (d, J=4.67 Hz, 1 H) 2.31 (m, 3 H) 2.59 (t, J=7.42 Hz, 2 H) 3.39 (m, 3 H) 3.77 (m, 1 H) 4.14 (m, 2 H) 4.32 (t, J=6.87 Hz, 2 H) 5.55 (ddd, J=15.66, 8.79, 1.10 Hz, 1 H) 5.78 (dd, J=15.66, 5.77 Hz, 1 H) 7.23 (m, 5 H) 7.97 (s, 1 H)₀

実施例5 (23)

(13E, 16α) -17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-1, 6 20 (1, 3-インターフェニレン) -9-オキソ-2, 3, 4, 5, 20-ペンタノル-8-アザプロスト-13-エン酸・メチルエステル

TLC: Rf 0.29 (酢酸エチル);

NMR (CDCl₃): δ 0.92 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 1.43 (m, 1 H), 2.00 (m, 14 H), 2.80 (m, 1 H), 2.92 (m, 1 H), 3.15 (m, 1 H), 3.57 (dd, J=9.7, 2.3 Hz, 1 H), 3.76 (m, 1 H), 3.88 (m, 1 H), 3.91 (m, 3 H), 5.26 (dd, J=15.2, 8.9 Hz, 1 H), 5.79 (dt, J=15.2, 7.2 Hz, 1 H), 7.39 (m, 2 H), 7.89 (m, 2 H)_o

実施例5(24)

 $(15\alpha)-15-$ ヒドロキシ-5-(4-エトキシカルボニルチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1,2,3,4-テトラノル-5-チア-8-

5 アザプロスタン

TLC: Rf 0.20 (酢酸エチル);

NMR (CDCl₃): δ 0.89 (t, J=6.59 Hz, 3 H) 1.48 (m, 15 H) 1.97 (m, 1 H) 2.14 (m, 1 H) 2.36 (m, 2 H) 2.53 (d, J=5.22 Hz, 1 H) 3.60 (m, 6 H) 4.38 (q, J=7.14 Hz, 2 H) 7.99 (s, 1 H)_o

10

実施例5 (25)

15 TLC: Rf 0.20(酢酸エチル);

NMR (CDCl₃): δ 0.90 (t, J=6.59 Hz, 3 H) 1.47 (m, 13 H) 2.04 (m, 1 H) 2.32 (m, 2 H) 2.87 (m, 2 H) 3.06 (m, 1 H) 3.40 (m, 1 H) 3.57 (m, 1 H) 3.86 (m, 4 H) 7.30 (d, J=8.52 Hz, 2 H) 7.97 (d, J=8.52 Hz, 2 H)_o

20 実施例5(26)

TLC: Rf 0.20 (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1);

NMR (CDCl₃): δ 8.02 (s, 1H), 5.67 (dt, J = 15.0, 6.9 Hz, 1H), 5.21 (dd, J = 15.0, 8.7 Hz, 1H), 4.39 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.14 (m, 1H), 3.83 (dt, J = 13.5, 6.9 Hz, 1H),

3.50-3.37 (m, 2H), 3.30 (dt, J = 13.5, 6.9 Hz, 1H), 2.46-2.11 (m, 3H), 2.00-1.89 (m, 3H), 1.71 (m, 1H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.22-1.12 (m, 2H), 0.86 (s, 9H).

実施例5(27)

5 (13E) -17, 17-ジメチル-5-(4-エトキシカルボニルチアゾ ール-2-イル) -9-オキソ-1, 2, 3, 4, 20-ペンタノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

TLC: Rf 0.20 (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1);

NMR (CDCl₃): δ 8.02 (s, 1H), 5.67 (dt, J = 15.0, 6.9 Hz, 1H), 5.21 (dd, J = 15.0, 8.7 Hz, 1H), 4.39 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.14 (m, 1H), 3.83 (dt, J = 13.5, 6.6 Hz, 1H), 3.50-3.38 (m, 2H), 3.30 (dt, J = 13.5, 6.6 Hz, 1H), 2.47-2.08 (m, 3H), 1.96-1.84 (m, 3H), 1.72 (m, 1H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.24-1.18 (m, 2H), 0.86-0.71 (m, 9H)₀

実施例5 (28)

15 (13E, 15α) -19-フェニル-15-ヒドロキシ-9-オキソ-2 0-ノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン酸・プチルエステル TLC: Rf 0.33 (塩化メチレン:メタノール=9:1); NMR (CDCl₃): δ 7.32-7.24 (m, 2H), 7.21-7.14 (m, 3H), 5.72 (dd, J=15.3, 6.0 Hz, 1H), 5.50 (ddd, J=15.3, 9.0, 0.6 Hz, 1H), 4.20-4.00 (m, 4H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.10-3.00 (m, 1H), 2.70-2.50 (m, 6H), 2.45-2.15 (m, 5H), 1.95-1.30 (m, 14H), 0.93 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

実施例5 (29)

(13E, 15α) - 20-フェニル-15-ヒドロキシ-9-オキソ-5
 25 ーチア-8-アザプロスト-13-エン酸・ブチルエステル
 TLC: Rf 0.33 (塩化メチレン: メタノール=9:1):

NMR (CDCl₃): δ 7.30-7.23 (m, 2H), 7.20-7.13 (m, 3H), 5.73 (dd, J = 15.3, 5.7 Hz, 1H), 5.51 (ddd, J = 15.3, 8.7, 1.2 Hz, 1H), 4.20-4.05 (m, 4H), 3.75-3.60 (m, 1H), 3.15-3.05 (m, 1H), 2.70-2.50 (m, 6H), 2.45-2.15 (m, 5H), 1.95-1.30 (m, 16H), 0.93 (t, J = 7.5 Hz, 3H)_o

5

実施例5 (30)

 $(13E, 15\alpha) - 20$ ーベンジルー15 ーヒドロキシー9 ーオキソー5 ーチアー8 ーアザプロストー13 ーエン酸・ブチルエステル

TLC: Rf 0.33 (塩化メチレン: メタノール=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.30-7.22 (m, 2H), 7.20-7.15 (m, 3H), 5.73 (dd, J = 15.3, 5.7 Hz, 1H), 5.52 (ddd, J = 15.3, 8.4, 1.2 Hz, 1H), 4.20-4.05 (m, 4H), 3.72-3.60 (m, 1H), 3.15-3.05 (m, 1H), 2.70-2.20 (m, 11H), 1.95-1.20 (m, 18H), 0.93 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

実施例5 (31)

15 14-オキサー14-フェニルー5-(4-ブトキシカルボニルチアゾールー2-イル) -9-オキソー1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 18, 1
 9, 20-デカノルー5-チアー8-アザプロスタン

TLC: Rf 0.45(酢酸エチル);

NMR (CDCl₃): δ 7.97 (s, 1H), 7.25 (dd, J = 8.7, 7.5 Hz, 2H), 6.94 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.37 (dd, J = 9.9, 3.6 Hz, 1H), 4.35-4.27 (m, 2H), 4.14 (m, 1H), 4.00 (dd, J = 9.9, 3.6 Hz, 1H), 3 .64-3.32 (m, 3H), 2.58 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.80-1.68 (m, 2H), 1.52-1.37 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H)_o

25 実施例5(32)

14-オキサー14-(3,5-ジクロロフェニル)-5-(4-ブトキシ

カルボニルチアゾールー2ーイル) -9-オキソー1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20-デカノル-5-チアー8-アザプロスタン TLC: Rf 0.53 (酢酸エチル);

NMR (CDCl₃): δ 7.97 (s, 1H), 6.93 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 4.69 (dd, J = 10.2, 3.0 Hz, 1H), 4.38-4.30 (m, 2H), 4.12 (m, 1H), 4.00 (dd, J = 10.2, 3.0 Hz, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.4 7 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.80-1.69 (m, 2H), 1.52-1.38 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H)_o

10 実施例5(33)

(13E, 16α) -17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-6-(4-エトキシカルボニルチアゾール-2-イルスルフォニル) -9-オキソー1, 2, 3, 4, 5, 20-ヘキサノル-8-アザプロスト-13-エンTLC: Rf 0.33 (酢酸エチル);

NMR (CDCl₃): δ 0.93 (t, J = 7.5 Hz, 3 H), 1.42 (m, 1 H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.84 (m, 10 H), 2.29 (m, 4 H), 3.75 (m, 5 H), 4.22 (m, 1 H), 4.45 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 5.39 (dd, J = 15.1, 9.0 Hz, 1 H), 5.93 (d t, J = 15.1, 7.2 Hz, 1 H), 8.47 (s, 1 H).

実施例5 (34)

20 14ーオキサー5ー(4ーブトキシカルボニルチアゾールー2ーイル) -9 ーオキソー1, 2, 3, 4, 19, 20ーヘキサノルー5ーチアー8ーアザ プロスタン

TLC: Rf 0.47 (酢酸エチル);

NMR (CDCl₃): δ 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.23-1.58 (m, 25 TH), 1.69-1.89 (m, 3H), 2.09 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 3.37-3.60 (m, 6H), 3.63 (dd, J = 10.2, 3.6 Hz, 1H), 3.84-3.97 (m, 2H), 4.33 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 8.00 (s,



1H).

実施例5 (35)

17, 17ープロパノー5ー(4ーエトキシカルボニルチアゾールー2ーイ 5 ル) -9, 16ージオキソー1, 2, 3, 4, 20ーペンタノルー5ーチア -8ーアザプロスタン

TLC: Rf 0.41 (酢酸エチル);

NMR (CDCl₃): δ 0.74 (t, J = 7.5 Hz, 3 H), 1.39 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.56 (m, 1 H), 1.65-2.00 (m, 9 H), 2.10-2.55 (m, 8 H), 3.35-3.55 (m, 3 H), 3.72 (m, 1 H), 3.88 (m, 1 H), 4.38 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 8.01 (s, 1 H).

実施例5 (36)

(13E) −17−オキサ−5−(4−エトキシカルボニルチアゾール−2
 −イル) −9−オキソ−1, 2, 3, 4, 20−ペンタノル−5−チア−8
 −アザプロスト−13−エン

TLC: Rf 0.16 (ヘキサン: 酢酸エチル=1:2);

NMR (CDCl₃): δ 8.02 (s, 1H), 5.70 (dt, J = 15.3, 6.6 Hz, 1H), 5.33 (dd, J = 15.3, 8.7 Hz, 1H), 4.40 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.15 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.50-3.27 (m, 7H), 2.47-2.12 (m, 5H), 1.73 (m, 1H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H)_o

20

10

15

実施例5 (37)

(13E) - 16 - オキサー5 - (4 - エトキシカルボニルチアゾールー2 - イル) -9 - オキソー1, 2, 3, 4, 20 - ペンタノルー5 - チアー8 - アザプロストー13 - エン

25 TLC: Rf 0.17 (ヘキサン: 酢酸エチル=1:2);

NMR (CDCl₃): δ 8.02 (s, 1H), 5.79 (dt, J = 15.3, 5.1 Hz, 1H), 5.53 (ddt, J = 15.3,



8.4, 1.8 Hz, 1H), 4.39 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.24 (m, 1H), 3.92 (dd, J = 5.1, 1.8 Hz, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.50-3.41 (m, 2H), 3.40-3.24 (m, 3H), 2.49-2.14 (m, 3H), 1.77 (m, 1H), 1.65-1.51 (m, 2H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.90 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

5 実施例5(38)

13-(N-(ベンジルスルフォニル) アミノ) -5-(4-プトキシカル ボニルチアゾール-2-イル) -9-オキソ-1, 2, 3, 4, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20-ウンデカノル-5-チア-8-アザプロスタン

10 TLC: Rf 0.32 (酢酸エチル);

NMR (CDCl₃): δ 0.97 (t, J=7.20 Hz, 3 H) 1.45 (m, 2 H) 1.73 (m, 2 H) 1.90 (m, 1 H) 2.10 (m, 1 H) 2.33 (m, 2 H) 3.02 (m, 1 H) 3.16 (m, 1 H) 3.29 (m, 1 H) 3.50 (m, 2 H) 3.82 (m, 2 H) 4.28 (m, 4 H) 5.67 (t, J=6.50 Hz, 1 H) 7.30 (m, 3 H) 7.42 (m, 2 H) 8.01 (s, 1 H)_o

15

実施例5 (39)

20 TLC: Rf 0.41 (ヘキサン: 酢酸エチル=1:2);

NMR (CDCl₃): δ 8.01 (s, 1H), 5.64 (dt, J = 15.6, 6.6 Hz, 1H), 5.20 (dd, J = 15.6, 8.7 Hz, 1H), 4.38 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.13 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.48-3.38 (m, 2H), 3.27 (m, 1H), 2.58 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.4 6-2.11 (m, 3H), 2.04-1.93 (m, 2H), 1.69 (m, 1H), 1.64-1.52 (m, 2H), 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.40-1.22 (m, 4H)_o

25

実施例5 (40)

5-(4-x)キシカルボニルチアゾールー2ーイル)-9, 13-ジオキソー1, 2, 3, 4, 20-ペンタノルー5-チアー8, 14-ジアザプロスタン

TLC: Rf 0.19 (酢酸エチル);

5 NMR (CDCl₃): δ 8.02 (s, 1H), 7.32 (m, 1H), 4.45-4.34 (m, 3H), 3.88 (m, 1H), 3.48-3.30 (m, 3H), 3.29-3.11 (m, 2H), 2.74 (dt, J = 16.2, 7.8 Hz, 1H), 2.39-2.10 (m, 3H), 1.48-1.34 (m, 5H), 1.31-1.10 (m, 4H), 0.81 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

実施例5 (41)

 (13E) -16-ヒドロキシ-5-(4-エトキシカルボニルチアゾール -2-イル) -9-オキソ-1, 2, 3, 4, 20-ペンタノル-5-チア -8-アザプロスト-13-エン

TLC: Rf 0.28 (酢酸エチル);

NMR (CDCl₃): δ 0.91 (m, 3 H), 1.36 (m, 7 H), 1.74 (m, 1 H), 2.25 (m, 5 H), 3.58 (m, 6 H), 4.18 (m, 1 H), 4.39 (q, J=7.1 Hz, 2 H), 5.37 (m, 1 H), 5.80 (m, 1 H), 8.01 (m, 1 H)_o

実施例5 (42)

13-(N-メチル-N-(ベンジルスルフォニル)アミノ)-5-(4-20 ブトキシカルボニルチアゾール-2-イル)-9-オキソー1,2,3,4,14,15,16,17,18,19,20-ウンデカノル-5-チア-8-アザプロスタン

TLC: Rf 0.55(酢酸エチル);

NMR (CDCl₃): δ 0.96 (t, J=7.28 Hz, 3 H) 1.44 (m, 2 H) 1.73 (m, 2 H) 2.03 (m, 2 H) 2.25 (m, 1 H) 2.42 (m, 1 H) 2.86 (s, 3 H) 2.95 (dd, J=13.87, 8.10 Hz, 1 H) 3.20 (dd, J=14.01, 4.12 Hz, 1 H) 3.29 (m, 1 H) 3.42 (m, 2 H) 3.82 (m, 2 H) 4.30 (m, 4 H)



7.38 (m, 5 H) 8.01 (s, 1 H).

実施例5 (43)

1 4 - オキサー1 4 - (ピリジン-3 - イル) - 5 - (4 - プトキシカルボ 5 ニルチアゾールー2 - イル) - 9 - オキソー1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20 - デカノルー5 - チアー8 - アザプロスタン TLC: Rf 0.47 (酢酸エチル: メタノール=9:1); NMR (CDCl₃): δ 0.97 (t, J=7.40 Hz, 3 H) 1.46 (m, 2 H) 1.74 (m, 2 H) 2.07 (m, 1 H) 2.32 (m, 2 H) 2.60 (m, 1 H) 3.34 (m, 1 H) 3.49 (m, 1 H) 3.61 (m, 1 H) 3.89 (m, 1 H) 4.13 (m, 2 H) 4.32 (m, 2 H) 4.59 (dd, J=10.16, 3.30 Hz, 1 H) 7.18 (ddd, J=8.40, 4.40, 0.60 Hz, 1 H) 7.26 (ddd, J=8.40, 2.90, 1.40 Hz, 1 H) 7.97 (s, 1 H) 8.22 (dd, J=4.40, 1.40 Hz, 1 H) 8.32 (m, 1 H)。

実施例5(44)

15 (13E, 15α) -19-フェノキシ-15-ヒドロキシ-5-(4-プトキシカルボニルチアゾール-2-イル) -9-オキソ-1, 2, 3, 4, 20-ペンタノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン
NMR (CDCl₃): δ 7.98 (s, 1H), 7.25 (m, 2H), 6.90 (m, 3H), 5.81 (dd, J=15.0, 5.7 Hz, 1H), 5.58 (dd, J=15.0, 8.4 Hz, 1H), 4.32 (t, J=7.2 Hz, 2H), 4.18 (m, 2H), 3.93
20 (t, J=7.2 Hz, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.42 (m, 3H), 2.31 (m, 3H), 2.12 (d, J=5.1 Hz, 1H), 1.78 (m, 5H), 1.50 (m, 6H), 0.96 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

実施例5 (45)

(13E, 15 α) -20-フェノキシ-15-ヒドロキシ-5-(4-プ 25 トキシカルボニルチアゾール-2-イル) -9-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン



NMR (CDCl₃): δ 7.99 (s, 1H), 7.25 (m, 2H), 6.90 (m, 3H), 5.82 (dd, J = 15.0, 5.7 Hz, 1H), 5.58 (dd, J = 15.0, 8.4 Hz, 1H), 4.32 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.18 (m, 2H), 3.95 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.42 (m, 3H), 2.31 (m, 3H), 2.04 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 1.78 (m, 5H), 1.50 (m, 8H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H)_o

5

実施例6(1)~6(92)

実施例1で製造した化合物の代わりに実施例5 (1) \sim 5 (45) で製造した化合物またはその代わりに相当するエステルを用いて、実施例2と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

10

実施例6 (1)

 $(13E, 16\alpha) - 17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-5-(4-カルボキシオキサゾール-2-イル) - 9-オキソ-1, 2, 3, 4, 2$ 0-ペンタノル-8-アザプロスト-13-エン

15

20

TLC: Rf 0.10 (クロロホルム:メタノール: 酢酸=9:1:0.1);

NMR (CDCl₃): δ 8.21 (s, 1H), 5.82 (dt, J = 15.3, 7.2 Hz, 1H), 5.42 (dd, J = 15.3, 9.0 Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.64 (dd, J = 9.6, 2.1 Hz, 1H), 3.49 (dt, J = 14.1, 7.2 Hz, 1H), 3.16 (ddd, J = 14.1, 8.1, 6.0 Hz, 1H), 2.83 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.52-2.16 (m, 4H), 2.15-1.90 (m, 5H), 1.90-1.56 (m, 6H), 1.44 (m, 1H), 0.92 (t, J = 7.5 Hz, 3H)_o

実施例6(2)

5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソー14, 15- (1, 4-インターフェニレン)-1, 2, 3, 4-テトラノル-5-チア-8-アザプロスタン

5 TLC: Rf 0.55 (塩化メチレン: メタノール=5:1);
NMR (CDCl₃): δ 8.07 (s, 1H), 7.16-7.01 (m, 4H), 3.98-3.83 (m, 1H), 3.73-3.62 (m, 1H), 3.50-3.19 (m, 4H), 2.71-2.01 (m, 8H), 1.82-1.51 (m, 4H), 1.39-1.18 (m, 6H), 0.93-0.78 (m, 3H)。

10 実施例6(3)

(13E) -5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル) -9-オキソー 1, 2, 3, 4, 18, 19, 20-ヘプタノル-5-チア-8-アザプロ スト-13-エン

TLC: Rf 0.42 (クロロホルム:メタノール: 酢酸=9:1:0.1);

NMR (CDCl₃): δ 8.09 (s, 1H), 5.71 (dt, J = 15.3, 6.9 Hz, 1H), 5.27 (dd, J = 15.3, 8.7 Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.82 (ddd, J = 15.3, 9.0, 5.7 Hz, 1H), 3.50 (ddd, J = 15.3, 9.6, 5.7 Hz, 1H), 3.41-3.22 (m, 2H), 2.55- 2.17 (m, 3H), 2.17-1.98 (m, 2H), 1.75 (m, 1H), 1.41 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 0.90 (t, J = 7.5 Hz, 3H)_o

20 実施例6(4)

(13E) -5- (4-カルボキシチアゾール-2-イル) -9-オキソー 1, 2, 3, 4, 19, 20-ヘキサノル-5-チア-8-アザプロストー 13-エン

TLC: Rf 0.39 (クロロホルム:メタノール: 酢酸=9:1:0.1):

25 NMR (CDCl₃): δ 8.09 (s, 1H), 5.72 (dt, J = 15.3, 6.6 Hz, 1H), 5.27 (dd, J = 15.3, 9.0 Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.81 (ddd, J = 15.3, 9.6, 6.3 Hz, 1H), 3.50 (ddd, J = 15.3,



9.6, 5.7 Hz, 1H), 3.42-3.22 (m, 2H), 2.44-2.25 (m, 3H), 2.25-2.01 (m, 2H), 1.75 (m, 1H), 1.44-1.32 (m, 4H), 0.90 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

実施例6(5)

(13E, 16α) -17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-3, 6-(1, 4-インターフェニレン) -9-オキソ-4, 5, 20-トリノルー3-オキサ-8-アザプロスト-13-エン酸
 TLC: Rf 0.30 (クロロホルム:メタノール: 酢酸=90:10:1);
 NMR (CDCl₃): δ 0.92 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.43 (m, 1H), 1.55-2.50 (m, 13H), 2.65-2.85 (m, 2H), 3.10 (m, 1H), 3.57 (dd, J = 9.6, 2.7 Hz, 1H), 3.65-3.80 (m, 2H), 4.00-5.00 (br, 2H), 4.63 (s, 2H), 5.20 (dd, J = 15.0, 9.0 Hz, 1H), 5.60 (dt, J = 15.0, 7.2)

Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.2 Hz, 2H).

実施例6 (6)

15 (2 E, 1 3 E, 1 6 α) -1 7, 1 7 -プロパノー1 6 -ヒドロキシー3, 6 - (1, 4 - インターフェニレン) -9 - オキソー4, 5, 2 0 - トリノルー8 - アザプロストー2, 1 3 - ジエン酸
TLC: Rf 0.48 (クロロホルム: メタノール: 酢酸=90:10:1);
NMR (CDCl₃): δ 0.93 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.44 (m, 1H), 1.55-2.50 (m, 13H), 2.75-2.95 (m, 2H), 3.18 (m, 1H), 3.57 (dd, J=9.6, 2.4 Hz, 1H), 3.70-3.90 (m, 2H), 5.29 (dd, J=15.3, 8.7 Hz, 1H), 5.6 8 (dt, J=15.3, 7.5 Hz, 1H), 6.41 (d, J=15.9 Hz, 1H), 7.23 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.47 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.73 (d, J=15.9 Hz, 1H)。

実施例6 (7)

5

20

25



-ヘキサノル-8-アザプロスト-13-エン酸

TLC: Rf 0.42 (クロロホルム:メタノール: 酢酸=90:10:1); NMR (CDCl₃): δ 0.93 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.44 (m, 1H), 1.55-2.60 (m, 13H), 3.00-4.50 (br, 2H), 3.57 (dd, J=9.9, 2.1 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 4.20 (d, J=15.0 Hz, 1H), 4.94 (d, J=15.0 Hz, 1H), 5.37 (dd, J=15.3, 9.3 Hz, 1H), 5.80 (dt, J=15.3, 7.5 Hz, 1H), 6.95 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J=3.0 Hz, 1H)。

実施例6(8)

(13E) -5- (4-カルボキシチアゾール-2-イル) -9-オキソー 10 1, 2, 3, 4-テトラノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン TLC: Rf 0.30 (クロロホルム: メタノール: 酢酸=9:1:0.1); NMR (CDCl₃): δ 8.08 (s, 1H), 5.72 (dt, J=15.0, 6.9 Hz, 1H), 5.26 (dd, J=15.0, 8.7 Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.81 (ddd, J=13.5, 9.6, 6.0 Hz, 1H), 3.50 (ddd, J=13.5, 9.6, 5.1 Hz, 1H), 3.40-3.21 (m, 2H), 2.55-2.14 (m, 3H), 2.12-1.99 (m, 2H), 1.75 (m, 15 1H), 1.45-1.20 (m, 8H), 0.88 (t, J=6.9 Hz, 3H)。

実施例6 (9)

(13E) - 5 - (4 - カルボキシチアゾールー 2 - イル) - 9 - オキソー 2 0 - メチルー 1, 2, 3, 4 - テトラノルー 5 - チアー 8 - アザプロスト <math>-13-エン

TLC: Rf 0.30 (クロロホルム:メタノール: 酢酸=9:1:0.1);
NMR (CDCl₃): δ 8.09 (s, 1H), 5.71 (dt, J = 15.3, 6.6 Hz, 1H), 5.26 (dd, J = 15.3, 8.7 Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.81 (ddd, J = 13.5, 9.6, 5.7 Hz, 1H), 3.49 (ddd, J = 13.5, 9.6, 5.7 Hz, 1H), 3.42-3.20 (m, 2H), 2.54-2.15 (m, 3H), 2.14-1.99 (m, 2H), 1.75 (m, 1H), 1.45-1.17 (m, 10H), 0.88 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。



実施例6(10)

 $(13E, 15\alpha)$ -15-ヒドロキシー1, 6-(1, 4-インターフェ ニレン) -9-オキソー2, 3, 4, 5-テトラノルー8-アザプロストー 13-エン酸

5 TLC: Rf 0.51 (クロロホルム:メタノール: 酢酸=9:1:0.1);
NMR (d6-dmso): δ 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.62 (dd, J = 15.6, 6.3 Hz, 1H), 5.33 (dd, J = 15.6, 8.7 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.00-3.84 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 2.89-2.66 (m, 2H), 2.30-2.00 (m, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.50-1.15 (m, 8H), 0.81 (t, J = 6.3 Hz, 3H)。

10

実施例6(11)

 $(13E, 15\alpha) - 15-ヒドロキシ-1, 5-(2, 5-インターチエニレン) - 9-オキソ-2, 3, 4-トリノル-8-アザプロスト-13-エン酸$

TLC: Rf 0.44 (クロロホルム:メタノール: 酢酸=9:1:0.1);
NMR (CDCl₃): δ 7.69 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 15.3, 6.0 Hz, 1H), 5.49 (ddd, J = 15.3, 8.4, 1.0 Hz, 1H), 4.20-3.99 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.85 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.52-2.17 (m, 3H), 2.00-1.70 (m, 3H), 1.61-1.20 (m, 8H), 0.89 (t, J = 6.3 Hz, 3H)。

20

実施例6(12)

 $(13E, 15\alpha) - 15 - ヒドロキシ - 9 - オキソ - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸$

TLC: Rf 0.49 (クロロホルム: メタノール: 酢酸=9:1:0.1);

25 NMR (CDCl₃): δ 5.73 (dd, J = 15.3, 5.7 Hz, 1H), 5.53 (ddd, J = 15.3, 8.4, 1.2 Hz, 1H), 4.18 (m, 2H), 3.63 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.78-2.20 (m, 9H), 2.00-1.70 (m, 3H),



1.62-1.21 (m, 8H), 0.90 (t, J = 6.6 Hz, 3H).

実施例6(13)

5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソー1,2,3,

5 4、20-ペンタノルー5ーチアー8ーアザプロスタン

TLC: Rf 0.37 (クロロホルム:メタノール: 酢酸=9:1:0.1);

NMR (CDCl₃): δ 8.09 (s, 1H), 3.94 (ddd, J = 13.2, 9.3, 5.1 Hz, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.54-3.25 (m, 3H), 2.52-2.28 (m, 2H), 2.16 (m, 1H), 1.82-1.62 (m, 2H), 1.46-1.02 (m, 11H), 0.88 (t, J = 6.9 Hz, 3H)_o

10

実施例6(14)

 $(13E, 15\alpha) - 20$ ーエチルー15ーヒドロキシー5ー(4ーカルボキシチアゾールー2ーイル) -9ーオキソー1, 2, 3, 4ーテトラノルー5ーチアー8ーアザプロストー13ーエン

15 TLC: Rf 0.10 (クロロホルム: メタノール=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 8.10 (s, 1H), 5.79 (dd, J = 15.3, 5.7 Hz, 1H), 5.55 (dd, J = 15.3, 8.7 Hz, 1H), 4.21-4.11 (m, 2H), 4.0-3.1 (br), 3.90-3.75 (m, 1H), 3.55-3.30 (m, 3H), 2.56-2.20 (m, 3H), 1.86-1.72 (m, 1H), 1.62-1. 42 (m, 2H), 1.42-1.20 (m, 10H), 0.90 (t, J = 7.2 Hz, 3H)_o

20

実施例6(15)

(13E, 15α) - 20 - メチル - 15 - ヒドロキシ - 5 - (4 - カルボ キシチアゾール - 2 - イル) - 9 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラノル - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン

25 TLC: Rf 0.20 (塩化メチレン: メタノール: 酢酸=90:10:1);
NMR (CDCl₃): δ 8.09 (s, 1H), 5.79 (dd, J = 15.6, 6.0 Hz, 1H), 5.53 (dd, J = 15.6,



9.0 Hz, 1H), 4.20-4.10 (m, 2H), 3.90-3.70 (m, 1H), 3.50-3.30 (m, 3H), 2.50-2.20 (m, 3H), 1.85-1.70 (m, 1H), 1.60 -1.40 (m, 2H), 1.40-1.15 (m, 8H), 0.95-0.80 (m, 3H).

実施例6(16)

5 (13E, 15α) - 20 - n - プロピル - 15 - ヒドロキシ - 5 - (4 - カルボキシチアゾール - 2 - イル) - 9 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラノル - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン

TLC: Rf 0.23(塩化メチレン: メタノール: 酢酸=90:10:1);

NMR (CDCl₃): δ 8.09 (s, 1H), 5.79 (dd, J = 15.3, 6.0 Hz, 1H), 5.53 (dd, J = 15.3,

10 8.4 Hz, 1H), 4.20-4.10 (m, 2H), 3.90-3.70 (m, 1H), 3.50-3.30 (m, 3H), 2.50-2.20 (m, 3H), 1.85-1.70 (m, 1H), 1.60-1.40 (m, 2H), 1.40-1.15 (m, 12H), 0.90-0.80 (m, 3H).

実施例6(17)

15

20

(13Z) - 5 - (4 - カルボキシチアゾールー2 - イル) - 9 - オキソー1, 2, 3, 4, 20 - ペンタノルー5 - チアー8 - アザプロストー13 - エン

TLC: Rf 0.34(クロロホルム:メタノール:酢酸=9:1:0.1); NMR (CDCl₃): δ 8.08 (s, 1H), 5.67 (dt, J = 10.8, 7.8 Hz, 1H), 5.25 (dd, J = 10.8, 9.6 Hz, 1H), 4.49 (dt, J = 9.6, 7.2 Hz, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.42-3.23 (m, 2H), 2.54-2.32 (m, 2H), 2.22 (m, 1H), 2.17 -2.01 (m, 2H), 1.71 (m, 1H), 1.45-1.20 (m, 6H), 0.90 (t, J = 6.6 Hz, 3H)。

実施例6(18)

(13Z) -16-オキサ-17, 17-ジメチル-5-(4-カルボキシ 25 チアゾール-2-イル) -9-オキソ-1, 2, 3, 4, 19, 20-ヘキ サノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン



TLC: Rf 0.30 (クロロホルム:メタノール: 酢酸=9:1:0.1);

NMR (CDCl₃): δ 8.08 (s, 1H), 5.84 (dt, J = 10.8, 7.2 Hz, 1H), 5.41 (ddt, J = 10.8, 9.9, 1.5 Hz, 1H), 4.62 (dt, J = 9.9, 7.2 Hz, 1H), 4.07 (ddd, J = 11.7, 7.2, 1.5 Hz, 1H), 3.94 (ddd, J = 11.7, 7.2, 1.5 Hz, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.60-3.38 (m, 2H), 3.24 (m, 1H), 2.56-2.18 (m, 3H), 1.74 (m, 1H), 1.23 (s, 9H)_o

実施例6(19)

5

10

15

20

25

(13E) - 16 - オキサー17, 17 - ジメチルー5 - (4 - カルボキシチアゾールー2 - イル) - 9 - オキソー1, 2, 3, 4, 19, 20 - ヘキサノルー5 - チアー8 - アザプロストー13 - エン

TLC: Rf 0.28 (クロロホルム:メタノール: 酢酸=9:1:0.1); NMR (CDCl₃): δ 8.08 (s, 1H), 5.83 (dt, J=15.3, 5.1 Hz, 1H), 5.55 (ddt, J=15.3, 9.0, 1.5 Hz, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.93 (dd, J=5.1, 1.5 Hz, 2H), 3.83 (dt, J=13.8, 7.8 Hz, 1H), 3.50 (dt, J=13.8, 7.8 Hz, 1H), 3.50 (dt, J=13.8, 7.8 Hz, 1H), 3.50 (dt, J=13.8, 7.8 Hz, 1H), 3.79 (m, 1H), 1.21 (s, 9H)。

実施例6 (20)

 $(13E, 15\alpha)$ -19 -7 -15

TLC: Rf 0.34(クロロホルム:メタノール: 酢酸=9:1:0.1); NMR (CDCl₃): δ 8.09 (s, 1H), 7.36-7.10 (m, 5H), 5.79 (dd, J = 15.0, 5.7 Hz, 1H), 5.60-5.15 (m, 1H), 4.22-4.10 (m, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.47-3.28 (m, 3H), 2.64-2.18 (m, 5H), 1.82-1.23 (m, 7H)。

実施例6 (21)



TLC: Rf 0.34 (クロロホルム:メタノール:酢酸=9:1:0.1);

5 NMR (CDCl₃): δ 8.09 (s, 1H), 7.36-7.12 (m, 5H), 5.78 (dd, J = 15.3, 5.7 Hz, 1H), 5.54 (dd, J = 15.3, 8.7 Hz, 1H), 4.20-4.10 (m, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.55-3.27 (m, 3H), 2.65-2.20 (m, 5H), 1.85-1.23 (m, 9H)_o

実施例6(22)

10 (13E, 15 α) -20-ベンジル-15-ヒドロキシ-5-(4-カル ボキシチアゾール-2-イル) -9-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラノル -5-チア-8-アザプロスト-13-エン

TLC: Rf 0.35 (クロロホルム:メタノール: 酢酸=9:1:0.1);

NMR (CDCl₃): δ 8.09 (s, 1H), 7.37-7.12 (m, 5H), 5.78 (dd, J = 15.3, 6.0 Hz, 1H), 5.55 (ddd, J = 15.3, 8.7, 1.2 Hz, 1H), 4.20-4.08 (m, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.55-3.27 (m, 3H), 2.64-2.20 (m, 5H), 1.86-1.21 (m, 11H)_o

実施例6 (23)

15

25

(13E, 16α) -17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-1, 6-20
 (1, 3-インターフェニレン) -9-オキソ-2, 3, 4, 5, 20-ペンタノル-8-アザプロスト-13-エン酸

TLC: Rf 0.41 (酢酸エチル: 酢酸=100:1);

NMR (CDCl₃): δ 0.92 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.44 (m, 1H), 1.55-2.50 (m, 13H), 2.75-3.00 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 3.59 (dd, J = 9.9, 2.4 Hz, 1H), 3.70-3.90 (m, 2H), 5.28 (dd, J = 15.0, 9.0 Hz, 1H), 5.79 (dt, J = 15.0, 7.2 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.92-8.00 (m, 2H).

実施例6 (24)

 $(15\alpha)-15-$ ヒドロキシ-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル) -9-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラノル-5-チア-8-アザプロスタン

TLC: Rf 0.49(クロロホルム:メタノール: 酢酸=9:1:0.1);
NMR (CDCl₃): δ 8.08 (s, 1H), 3.95-3.23 (m, 6H), 2.55-2.06 (m, 3H), 1.94 (m, 1H), 1.78-1.60 (m, 2H), 1.59-1.00 (m, 10H), 0.89 (t, J = 6.6 Hz, 3H)。

10 実施例6(25)

 $(15\alpha)-15-$ ヒドロキシー1, 6-(1, 4-インターフェニレン) -9-オキソー2, 3, 4, 5-テトラノル-8-アザプロスタン酸 TLC: Rf 0.21(クロロホルム: メタノール=9:1);

NMR (CDCl₃-CD₃OD): δ 7.97 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 3.82 (m, 1H), 3.60-3.30 (m, 3H), 3.20 (m, 1H), 3.01-2.80 (m, 2H), 2.45-2.21 (m, 2H), 2.08 (m, 1H), 1.80-1.20 (m, 13H), 0.89 (t, J = 6.6 Hz, 3H)_o

実施例6(26)

(13E) -17, 17-ジメチル-5-(4-カルボキシチアゾール-2
 20 -イル) -9-オキソ-1, 2, 3, 4, 19, 20-ヘキサノル-5-チアー8-アザプロスト-13-エン

TLC: Rf 0.34 (クロロホルム: メタノール: 酢酸=9:1:0.1);

NMR (CDCl₃): δ 8.08 (s, 1H), 5.73 (dt, J = 15.3, 6.6 Hz, 1H), 5.27 (dd, J = 15.3, 9.0 Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.83 (ddd, J = 13.5, 9.0, 6.3 Hz, 1H), 3.49 (ddd, J = 13.5,

25 9.6, 6.0 Hz, 1H), 3.39-3.21 (m, 2H), 2.54- 2.15 (m, 3H), 2.09-1.97 (m, 2H), 1.75 (m, 1H), 1.30-1.20 (m, 2H), 0.89 (s, 9H)_o

10



実施例6 (27)

(13E) -17, 17-ジメチル-5-(4-カルボキシチアゾール-2
 -イル) -9-オキソ-1, 2, 3, 4, 20-ペンタノル-5-チア-8
 -アザプロスト-13-エン

TLC: Rf 0.35 (クロロホルム:メタノール: 酢酸=9:1:0.1);

NMR (CDCl₃): δ 8.09 (s, 1H), 5.72 (dt, J = 15.0, 6.9 Hz, 1H), 5.26 (dd, J = 15.0, 8.7 Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.82 (ddd, J = 13.5, 9.0, 6.9 Hz, 1H), 3.49 (ddd, J = 13.5, 9.9, 6.0 Hz, 1H), 3.40-3.24 (m, 2H), 2.54-2.15 (m, 3H), 2.10-1.93 (m, 2H), 1.75 (m, 1H), 1.29-1.16 (m, 4H), 0.98-0.75 (m, 9H)_o

実施例6(28)

 $(13E, 15\alpha) - 19 - フェニル - 15 - ヒドロキシ - 9 - オキソ - 2$ 0 - ノル - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸

TLC: Rf 0.24 (塩化メチレン: メタノール=9:1);
NMR (CDCl₃): δ 7.30-7.23 (m, 2H), 7.21-7.14 (m, 3H), 5.71 (dd, J = 15.3, 5.7 Hz, 1H), 5.50 (dd, J = 15.3, 8.4 Hz, 1H), 4.20-4.06 (m, 2H), 3.72-3.58 (m, 1H), 3.14-3.00 (m, 1H), 2.70-2.16 (m, 11H), 1.96-1.82 (m, 2H), 1.80-1.20 (m, 7H)。

20 実施例6(29)

 $(13E, 15\alpha) - 20$ - フェニル-15 - ヒドロキシ-9 - オキソ-5 - チア-8 - アザプロスト-13 - エン酸

TLC: Rf 0.24 (塩化メチレン: メタノール=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.30-7.23 (m, 2H), 7.21-7.14 (m, 3H), 5.72 (dd, J = 15.3, 5.7 Hz, 25 1H), 5.51 (dd, J = 15.3, 8.1 Hz, 1H), 4.20-4.06 (m, 2H), 3.72-3.58 (m, 1H), 3.16-3.04 (m, 1H), 2.72-2.16 (m, 11H), 1.96-1.82 (m, 2H), 1.80-1.24 (m, 9H).

実施例6 (30)

(13E, 15 α) -20-ベンジル-15-ヒドロキシ-9-オキソ-5-チア-8-アザプロスト-13-エン酸

5 TLC: Rf 0.24(塩化メチレン: メタノール=9:1);
NMR (CDCl₃): δ 7.30-7.23 (m, 2H), 7.21-7.14 (m, 3H), 5.73 (dd, J=15.3, 5.4 Hz, 1H), 5.51 (ddd, J=15.3, 8.1, 0.9 Hz, 1H), 4.20-4.06 (m, 2H), 3.72-3.60 (m, 1H), 3.16-3.04 (m, 1H), 2.72-2.16 (m, 11H), 1.96-1.84 (m, 2H), 1.80-1.20 (m, 11H)。

10 実施例6(31)

14-オキサー14-フェニルー5-(4-カルボキシチアゾールー2-イル)-9-オキソー1,2,3,4,15,16,17,18,19,20 ーデカノルー5-チアー8-アザプロスタン

TLC: Rf 0.35 (クロロホルム: メタノール: 酢酸=9:1:0.1);

NMR (CDCl₃): δ 8.08 (s, 1H), 7.29 (dd, J = 8.4, 7.5 Hz, 2H), 6.98 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.20 (dd, J = 9.9, 3.6 Hz, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.99 (dd, J = 9.9, 5.4 Hz, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 1.96 (m, 1H)_o

20 実施例6(32)

14-オキサー14-(3, 5-ジクロロフェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソー1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20-デカノル-5-チア-8-アザプロスタン

TLC: Rf 0.41 (クロロホルム: メタノール: 酢酸=9:1:0.1):

25 NMR (CDCl₃): δ 8.11 (s, 1H), 6.98 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 4.31 (dd, J = 9.9, 3.0 Hz, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.98 (dd, J = 9.9, 3.0 Hz, 1H), 3.90 (m,

1H), 3.68 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 1.97 (m, 1H)_o

実施例6(33)

5 (13E, 16α) -17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-6-(4 ーカルボキシチアゾール-2-イルスルフォニル) -9-オキソ-1, 2, 3, 4, 5, 20-ヘキサノル-8-アザプロスト-13-エン TLC: Rf 0.14 (クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1); NMR (CDCl₃): δ 0.93 (t, J = 7.5 Hz, 3 H), 1.44 (m, 1 H), 1.55-2.20 (m, 10 H), 10 2.20-2.55 (m, 4 H), 3.60-4.00 (m, 5 H), 4.00-4.40 (m, 2 H), 5.41 (dd, J=15.3, 9.0 Hz, 1 H), 5.96 (dt, J=15.3, 7.2 Hz, 1 H), 8.54 (s, 1 H)。

実施例6(34)

14-オキサー5-(4-カルボキシチアゾールー2-イル)-9-オキソ 15 -1, 2, 3, 4, 19, 20-ヘキサノルー5-チアー8-アザプロスタ ン

TLC: Rf 0.25 (クロロホルム:メタノール: 酢酸=9:1:0.1);
NMR (CDCl₃): δ 8.08 (s, 1H), 3.96-3.69 (m, 3H), 3.58-3.38 (m, 5H), 3.29 (m, 1H), 2.56-2.29 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.60-1.48 (m, 2H), 1.42-1.24 (m, 2H), 0.91 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

実施例6(35)

20

25

17, 17-プロパノー5-(4-カルボキシチアゾールー2-イル)-9, 16-ジオキソー1, 2, 3, 4, 20-ペンタノルー5ーチアー8ーアザプロスタン

TLC: Rf 0.43 (クロロホルム: メタノール: 酢酸=90:10:1);



NMR (CDCl₃): δ 0.75 (t, J = 7.5 Hz, 3 H), 1.30-2.00 (m, 11 H), 2.10-2.55 (m, 7 H), 3.25-3.55 (m, 3 H), 3.67 (m, 1 H), 3.95 (m, 1 H), 8.09 (s, 1 H).

実施例6 (36)

5 (13E) -17-オキサ-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル) -9-オキソ-1, 2, 3, 4, 20-ペンタノル-5-チア-8-アザプ ロスト-13-エン

TLC: Rf 0.34 (クロロホルム:メタノール: 酢酸=9:1:0.1);

NMR (CDCl₃): δ 8.08 (s, 1H), 5.77 (dt, J = 15.3, 6.9 Hz, 1H), 5.37 (dd, J = 15.3,

8.7 Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.63-3.42 (m, 5H), 3.38-3.28 (m, 2H), 2.55-2.17 (m, 5H), 1.76 (m, 1H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

実施例6 (37)

(13E) -16-オキサ-5-(4-カルボキシチアゾールー2ーイル)
 15 -9-オキソ-1, 2, 3, 4, 20-ペンタノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

TLC: Rf 0.36 (クロロホルム:メタノール: 酢酸=9:1:0.1);
NMR (CDCl₃): δ 8.09 (s, 1H), 5.83 (dt, J = 15.3, 5.4 Hz, 1H), 5.57 (ddt, J = 15.3, 8.7, 1.2 Hz, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.98 (dd, J = 5.4, 1.2 Hz, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.55-3.26 (m, 5H), 2.55-2.17 (m, 3H), 1.79 (m, 1H), 1.68-1.53 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.2 Hz, 3H)_o

実施例6(38)

20

13-(N-(フェニルスルフォニル)アミノ)-5-(4-カルボキシチ 25 アゾール-2-イル)-9-オキソ-1,2,3,4,14,15,16, 17,18,19,20-ウンデカノル-5-チア-8-アザプロスタン



TLC: Rf 0.22 (クロロホルム: メタノール=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 2.00-2.25 (m, 2 H), 2.38 (m, 1 H), 2.60 (m, 1 H), 3.00-3.42 (m, 5 H), 3.90-4.02 (m, 2 H), 6.19 (t, J = 6.6 Hz, 1 H), 7.45-7.60 (m, 3 H), 7.86 (m, 2 H), 8.09 (s, 1 H)₀

5

実施例6 (39)

10 TLC: Rf 0.27 (クロロホルム:メタノール=9:1);
NMR (CDCl₃): δ 1.90-2.18 (m, 2 H), 2.31 (m, 1 H), 2.51 (m, 1 H), 2.95-3.40 (m, 5 H), 3.76 (m, 1 H), 3.91 (m, 1 H), 4.31 (s, 2 H), 5.72 (t, J = 6.6 Hz, 1 H), 7.30-7.40 (m, 3 H), 7.40-7.45 (m, 2 H), 8.12 (s, 1 H)_o

15 実施例6(40)

(13E) −19−フェニル−5−(4−カルボキシチアゾール−2−イル) -9−オキソ−1, 2, 3, 4, 20−ペンタノル−5−チア−8−アザプ ロスト−13−エン

TLC: Rf 0.43 (クロロホルム:メタノール: 酢酸=9:1:0.1):

NMR (CDCl₃): δ 8.08 (s, 1H), 7.36-7.23 (m, 2H), 7.22-7.14 (m, 3H), 5.69 (dt, J = 15.0, 6.6 Hz, 1H), 5.25 (dd, J = 15.0, 8.7 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.38-3.18 (m, 2H), 2.61 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.53-2.29 (m, 2H), 2.21 (m, 1H), 2.13-1.98 (m, 2H), 1.73 (m, 1H), 1.68-1.54 (m, 2H), 1.48-1.34 (m, 4H)_o

25 実施例6(41)

5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9,13-ジオキソ-1,

2, 3, 4, 20ーペンタノルー5ーチアー8, 14ージアザプロスタン TLC: Rf 0.17(クロロホルム:メタノール: 酢酸=9:1:0.1); NMR (CDCl₃): δ 8.11 (s, 1H), 7.16 (t, J=5.4 Hz, 1H), 4.41 (dd, J=8.4, 3.6 Hz, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.53-3.23 (m, 5H), 2.72 (m, 1H), 2.47-2.03 (m, 3H), 1.52-1.35 (m, 2H), 1.34-1.10 (m, 4H), 0.82 (t, J=6.9 Hz, 3H)。

実施例6(42)

TLC: Rf 0.28 (クロロホルム:メタノール: 酢酸=90:10:1);
NMR (CDCl₃): δ 0.92 (t, J=6.30 Hz, 3 H) 1.41 (m, 4 H) 1.74 (m, 1 H) 2.30 (m, 5 H) 3.52 (m, 5 H) 4.10 (m, 1 H) 4.52 (br. s., 2 H) 5.37 (m, 1 H) 5.82 (m, 1 H) 8.07 (s, 1 H)。

15

20

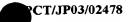
25

10

5

実施例6(43)

TLC: Rf 0.33 (クロロホルム: メタノール: 酢酸=90:10:1);
NMR (CDCl₃): δ 1.89 (m, 1 H) 2.06 (m, 1 H) 2.29 (m, 1 H) 2.44 (m, 1 H) 2.76 (dd, J=14.30, 7.80 Hz, 1 H) 2.85 (s, 3 H) 3.02 (dd, J=14.30, 4.40 Hz, 1 H) 3.20 (m, 1 H) 3.34 (m, 2 H) 3.72 (m, 1 H) 3.90 (m, 1 H) 4.30 (s, 2 H) 7.39 (s, 5 H) 8.10 (s, 1 H)。



実施例6(44)

14- オキサー14- (ピリジン-3- イル) -5- (4- カルボキシチア ゾール-2- イル) -9- オキソー1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20- デカノル-5- チア-8- アザプロスタン

5 TLC: Rf 0.32 (クロロホルム:メタノール: 酢酸=90:10:1);
NMR (CDCl₃): δ 2.09 (m, 1 H) 2.26 (m, 1 H) 2.43 (ddd, J=16.80, 9.90, 5.70 Hz, 1 H) 2.62 (ddd, J=16.80, 10.00, 6.90 Hz, 1 H) 3.23 (m, 1 H) 3.47 (m, 1 H) 3.68 (m, 1 H) 3.84 (m, 1 H) 4.17 (m, 2 H) 4.88 (m, 1 H) 6.64 (br. s., 1 H) 7.31 (m, 2 H) 8.03 (s, 1 H) 8.22 (m, 1 H) 8.58 (m, 1 H)。

10

実施例6(45)

14-オキサー14-(2, 5-ジクロロフェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソー1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20-デカノル-5-チア-8-アザプロスタン

15 TLC: Rf 0.44 (クロロホルム: メタノール: 酢酸=90:10:1);
NMR (CDCl₃): δ 1.94 (m, 1 H) 2.29 (m, 1 H) 2.45 (m, 1 H) 2.68 (m, 1 H) 3.28 (m, 1 H) 3.55 (m, 1 H) 3.81 (m, 1 H) 3.99 (m, 2 H) 4.15 (m, 1 H) 4.30 (dd, J=9.89, 2.47 Hz, 1 H) 6.93 (m, 2 H) 7.29 (d, J=9.60 Hz, 1 H) 8.08 (s, 1 H)。

20 実施例6(46)

14-オキサー14-(2, 4, 5-トリクロロフェニル) -5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル) -9-オキソー1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20-デカノル-5-チア-8-アザプロスタン TLC: Rf 0.44(クロロホルム:メタノール: 酢酸=90:10:1);

25 NMR (CDCl₃): δ 1.96 (m, 1 H) 2.37 (m, 2 H) 2.69 (m, 1 H) 3.27 (m, 1 H) 3.53 (m, 1 H) 3.77 (m, 1 H) 3.97 (m, 2 H) 4.13 (m, 1 H) 4.37 (dd, J=9.89, 2.47 Hz, 1 H) 7.07

(s, 1 H) 7. 46 (s, 1 H) 8.09 (s, 1 H)_o

実施例6(47)

14-オキサー14-(3, 4-ジクロロフェニル) -5-(4-カルボキ 5 シチアゾール-2-イル) -9-オキソー1, 2, 3, 4, 15, 16, 1 7, 18, 19, 20-デカノル-5-チア-8-アザプロスタン TLC: Rf 0.40 (クロロホルム: メタノール: 酢酸=90:10:1); NMR (CDCl₃): δ 1.97 (m, 1 H) 2.26 (m, 1 H) 2.43 (m, 1 H) 2.59 (m, 1 H) 3.28 (m, 1 H) 3.48 (m, 1 H) 3.70 (m, 1 H) 3.94 (m, 2 H) 4.08 (m, 1 H) 4.25 (m, 1 H) 6.76 (dd, 10 J=8.80, 2. 70 Hz, 1 H) 7.02 (d, J=2.70 Hz, 1 H) 7.33 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 8.10 (s, 1 H)。

実施例6(48)

14- オキサー14- (2, 3, 4, 5, 6 - ペンタフルオロフェニル) - 5- (4 - カルボキシチアゾール - 2 - イル) - 9 - オキソー1, 2, 3,

15 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20ーデカノルー5ーチアー8ーアザ プロスタン

TLC: Rf 0.38 (クロロホルム:メタノール: 酢酸=90:10:1);
NMR (CDCl₃): δ 2.01 (m, 1 H) 2.28 (m, 1 H) 2.43 (m, 1 H) 2.59 (m, 1 H) 3.39 (m, 1 H) 3.52 (m, 1 H) 3.70 (m, 1 H) 4.10 (m, 3 H) 4.38 (dd, J=9.90, 3.00 Hz, 1 H) 8.10 (s, 1 H)_o

実施例6(49)

20

14- オキサー14- (3, 4-ジフルオロフェニル) -5- (4-カルボ キシチアゾール-2-イル) -9-オキソ-1, 2, 3, 4, 15, 16,

25 17, 18, 19, 20ーデカノルー5ーチアー8ーアザプロスタン TLC: Rf 0.36 (クロロホルム:メタノール: 酢酸=90:10:1);



NMR (CDCl₃): δ 1.97 (m, 1 H) 2.26 (m, 1 H) 2.43 (m, 1 H) 2.59 (m, 1 H) 3.29 (m, 1 H) 3.48 (m, 1 H) 3.71 (m, 1 H) 3.94 (m, 2 H) 4.07 (m, 1 H) 4.18 (m, 1 H) 6.59 (m, 1 H) 6.73 (m, 1 H) 7.07 (m, 1 H) 8.10 (s, 1 H)₀

5 実施例6(50)

14ーオキサー14ー (2ーニトロー3ーメチルフェニル) -5- (4ーカルボキシチアゾール-2ーイル) -9-オキソー1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20ーデカノル-5ーチアー8ーアザプロスタン TLC: Rf 0.33 (クロロホルム: メタノール: 酢酸=90:10:1);

10 NMR (CDCl₃): δ 1.84 (m, 1 H) 2.32 (m, 1 H) 2.32 (s, 3 H) 2.48 (m, 2 H) 3.27 (m, 1 H) 3.45 (m, 1 H) 3.69 (m, 1 H) 3.96 (m, 1 H) 4.10 (m, 2 H) 4.23 (m, 1 H) 6.87 (d, J=8.10 Hz, 1 H) 6.92 (d, J=8.10 Hz, 1 H) 7.32 (t, J=8.10 Hz, 1 H) 8.07 (s, 1 H).

実施例6 (51)

15 14ーオキサー14ー(3ークロロー4ーホルミルフェニル)-5ー(4ーカルボキシチアゾールー2ーイル)-9ーオキソー1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20ーデカノルー5ーチアー8ーアザプロスタン TLC: Rf 0.56(クロロホルム:メタノール: 酢酸=90:10:1); NMR (CDCl₃): δ 2.00 (m, 1 H) 2.29 (m, 1 H) 2.45 (m, 1 H) 2.61 (m, 1 H) 3.29 (m, 1 H) 3.48 (m, 1 H) 3.69 (m, 1 H) 3.94 (m, 1 H) 4.12 (m, 2 H) 4.40 (m, 1 H) 6.91 (m, 1 H) 6.98 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 7.90 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 8.10 (s, 1 H) 10.32 (s, 1 H)。

実施例6(52)

14-オキサー14-(4-ニトロー3-メチルフェニル)-5-(4-カ 25 ルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソー1,2,3,4,15,1 6,17,18,19,20-デカノル-5-チア-8-アザプロスタン



TLC: Rf 0.51 (クロロホルム:メタノール: 酢酸=90:10:1);
NMR (CDCl₃): δ 2.00 (m, 1 H) 2.29 (m, 1 H) 2.45 (m, 1 H) 2.62 (m, 1 H) 2.62 (s, 3 H) 3.29 (m, 1 H) 3.48 (m, 1 H) 3.70 (m, 1 H) 3.94 (m, 1 H) 4.11 (m, 2 H) 4.36 (m, 1 H) 6.81 (m, 2 H) 8.07 (m, 1 H) 8.10 (s, 1 H)。

5

実施例6 (53)

1 4 - オキサー1 4 - (3 - ニトロー2 - メチルフェニル) - 5 - (4 - カルボキシチアゾールー2 - イル) - 9 - オキソー1, 2, 3, 4, 15, 1 6, 17, 18, 19, 20 - デカノルー5 - チアー8 - アザプロスタン
10 TLC: Rf 0.47(クロロホルム: メタノール: 酢酸=90:10:1);
NMR (CDCl₃): δ 2.02 (m, 1 H) 2.33 (m, 1 H) 2.33 (s, 3 H) 2.47 (m, 1 H) 2.62 (m, 1 H) 3.29 (m, 1 H) 3.50 (m, 1 H) 3.72 (m, 1 H) 3.96 (m, 1 H) 4.14 (m, 2 H) 4.29 (dd, J=9.60, 3.00 Hz, 1 H) 7.07 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 7.27 (t, J=8.20 Hz, 1 H) 7.44 (m, 1

15

実施例6 (54)

H) 8.09 (s, 1 H).

ルボキシチアゾールー2ーイル) - 9 - オキソー1, 2, 3, 4, 15, 1 6, 17, 18, 19, 20ーデカノルー5ーチアー8ーアザプロスタン

TLC: Rf 0.51 (クロロホルム:メタノール: 酢酸=90:10:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.95 (m, 1 H) 2.33 (m, 2 H) 2.33 (s, 3 H) 2.59 (m, 1 H) 3.27 (m, 1 H) 3.49 (m, 1 H) 3.74 (m, 1 H) 3.92 (m, 2 H) 4.06 (m, 1 H) 4.16 (dd, J=9.60, 3.00 Hz, 1 H) 6.66 (dd, J=8.80, 2.70 Hz, 1 H) 6.76 (d, J=2.70 Hz, 1 H) 7.23 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 8.09 (s, 1 H)。

14-オキサー14-(4-クロロー3-メチルフェニル)-5-(4-カ

25

実施例6 (55)

14-オキサー14-(3-ニトロー4-メチルフェニル) -5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル) -9-オキソー1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20-デカノル-5-チア-8-アザプロスタン TLC: Rf 0.56 (クロロホルム: メタノール: 酢酸=90:10:1);

5 NMR (CDCl₃): δ 2.02 (m, 1 H) 2.35 (m, 2 H) 2.51 (s, 3 H) 2.63 (m, 1 H) 3.29 (m, 1 H) 3.49 (m, 1 H) 3.70 (m, 1 H) 3.93 (m, 1 H) 4.10 (m, 2 H) 4.41 (dd, J=10.03, 2.88 Hz, 1 H) 5.66 (br. s., 1 H) 7.06 (dd, J=8.38, 2.61 Hz, 1 H) 7.24 (d, J=8.52 Hz, 1 H) 7.54 (d, J=2.75 Hz, 1 H) 8.10 (s, 1 H)_o

10 実施例6(56)

14-オキサー14-(3-プロモフェニル)-5-(4-カルボキシチア ソール-2-イル)-9-オキソー1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20-デカノル-5-チア-8-アザプロスタン TLC: Rf 0.46(クロロホルム: メタノール: 酢酸=9:1:0.1);

15 NMR (CDCl₃): δ 1.96 (m, 1 H) 2.25 (m, 1 H) 2.43 (m, 1 H) 2.60 (m, 1 H) 3.28 (ddd, J=13.40, 10.16, 5.36 Hz, 1 H) 3.49 (ddd, J=13.40, 10.16, 5.22 Hz, 1 H) 3.72 (m, 1 H) 4.01 (m, 3 H) 4.22 (dd, J=9.89, 3.02 Hz, 1 H) 6.82 (td, J=4.60, 2.34 Hz, 1 H) 7.10 (m, 3 H) 8.09 (s, 1 H)₀

20 実施例6(57)

14-オキサー14-(2、3-ジメチルフェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1、2、3, 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20-デカノル-5-チア-8-アザプロスタン TLC: Rf 0.48(クロロホルム: メタノール: 酢酸=9:1:0.1);

25 NMR (CDCl₃): δ 1.97 (m, 1 H) 2.11 (s, 3 H) 2.27 (s, 3 H) 2.27 (m, 1 H) 2.45 (m, 1 H) 2.63 (m, 1 H) 3.26 (ddd, J=13.40, 10.16, 5.49 Hz, 1 H) 3.52 (ddd, J=13.40,

10.16, 5.22 Hz, 1 H) 3.88 (m, 3 H) 4.17 (m, 2 H) 6.68 (d, J=8.52 Hz, 1 H) 6.81 (d, J=7.69 Hz, 1 H) 7.05 (t, J=7.97 Hz, 1 H) 8.08 (s, 1 H)_o

)

実施例6 (58)

5 14ーオキサー14ー(4ークロロー2,6ージメチルフェニル)-5ー(4 ーカルボキシチアゾールー2ーイル)ー9ーオキソー1,2,3,4,15, 16,17,18,19,20ーデカノルー5ーチアー8ーアザプロスタン TLC:Rf0.47(クロロホルム:メタノール:酢酸=9:1:0.1); NMR (CDCl₃):δ 1.94 (m,1 H) 2.34 (m,2 H) 2.34 (s,6 H) 2.59 (m,1 H) 3.27 10 (ddd, J=13.32, 10.03, 5.22 Hz, 1 H) 3.49 (m,1 H) 3.74 (m,1 H) 3.91 (m,2 H) 4.12 (m,2 H) 6.62 (s,2 H) 8.08 (s,1 H)。

実施例6(59)

14ーオキサー14ー (ナフタレンー2ーイル) -5ー (4ーカルボキシチ アゾールー2ーイル) -9ーオキソー1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20ーデカノルー5ーチアー8ーアザプロスタン TLC: Rf 0.44(クロロホルム:メタノール:酢酸=9:1:0.1); NMR (CDCl₃): δ 2.01 (m, 1 H) 2.28 (m, 1 H) 2.45 (m, 1 H) 2.64 (m, 1 H) 3.29 (m, 1 H) 3.52 (m, 1 H) 3.80 (m, 1 H) 3.94 (m, 1 H) 4.12 (m, 2 H) 4.32 (m, 1 H) 7.12 (m, 20 2 H) 7.36 (td, J=7.49, 1.24 Hz, 1 H) 7.46 (td, J=7.55, 1.37 Hz, 1 H) 7.75 (m, 3 H) 8.06 (s, 1 H)。

実施例6 (60)

14-オキサー14-(2-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニル) 25 -5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソー1,2,3, 4,15,16,17,18,19,20-デカノル-5-チア-8-アザ



プロスタン

TLC: Rf 0.35 (クロロホルム:メタノール: 酢酸=9:1:0.1);
NMR (CDCl₃): δ 1.95 (m, 1 H) 2.28 (m, 1 H) 2.44 (m, 1 H) 2.61 (m, 1 H) 3.35 (ddd, J=13.40, 10.10, 5.40 Hz, 1 H) 3.52 (ddd, J=13.40, 10.10, 5.40 Hz, 1 H) 3.72 (m, 1 H) 4.09 (m, 3 H) 4.33 (dd, J=9.48, 2.88 Hz, 1 H) 7.17 (m, 3 H) 8.09 (s, 1 H)。

実施例6 (61)

14-オキサー14-(3, 5-ジメチルフェニル) -5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル) -9-オキソー1, 2, 3, 4, 15, 16, 1
10 7, 18, 19, 20ーデカノル-5ーチア-8ーアザプロスタン
TLC: Rf 0.45 (クロロホルム:メタノール: 酢酸=90:10:1);
NMR (CDCl₃): δ 1.93 (m, 1 H) 2.23 (m, 1 H) 2.28 (s, 6 H) 2.42 (m, 1 H) 2.59 (m, 1 H) 3.27 (m, 1 H) 3.51 (m, 1 H) 3.95 (m, 5 H) 6.50 (s, 2 H) 6.64 (s, 1 H) 8.08 (s, 1 H)。

15

実施例6 (62)

14ーオキサー14ー(3, 4, 5ートリメチルフェニル) -5-(4ーカルボキシチアゾールー2ーイル) -9ーオキソー1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20ーデカノルー5ーチアー8ーアザプロスタン

TLC: Rf 0.43 (クロロホルム: メタノール: 酢酸=90:10:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.92 (m, 1 H) 2.10 (s, 3 H) 2.20 (m, 1 H) 2.25 (s, 6 H) 2.42 (m, 1 H) 2.58 (m, 1 H) 3.26 (m, 1 H) 3.51 (m, 1 H) 3.96 (m, 5 H) 6.55 (s, 2 H) 8.07 (s, 1 H)。

25 実施例6(63)

14-オキサー14-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イ

ル) -5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル) -9-オキソー1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20-デカノル-5-チアー8-アザプロスタン

TLC: Rf 0.42 (クロロホルム:メタノール: 酢酸=90:10:1);

5 NMR (CDCl₃): δ 1.76 (m, 4 H) 1.97 (m, 1 H) 2.27 (m, 1 H) 2.58 (m, 6 H) 3.23 (m, 1 H) 3.51 (m, 1 H) 3.96 (m, 5 H) 6.61 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 6.74 (d, J=7.42 Hz, 1 H) 7.06 (t, J=7.97 Hz, 1 H) 8.07 (s, 1 H)_o

実施例6 (64)

10 14ーオキサー14ー(4ーアセチルー3ーメチルフェニル)-5ー(4ーカルボキシチアゾールー2ーイル)-9ーオキソー1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20ーデカノルー5ーチアー8ーアザプロスタン TLC: Rf 0.42(クロロホルム:メタノール: 酢酸=90:10:1); NMR (CDCl₃): δ 1.97 (m, 1 H) 2.45 (m, 3 H) 2.55 (s, 6 H) 3.27 (m, 1 H) 3.49 (m, 1 H) 3.74 (m, 1 H) 3.93 (m, 1 H) 4.08 (m, 2 H) 4.24 (m, 1 H) 6.74 (m, 2 H) 7.74 (d, J=9.34 Hz, 1 H) 8.08 (s, 1 H)。

実施例6 (65)

14ーオキサー14ー(ナフタレンー1ーイル)-5ー(4ーカルボキシチ 20 アゾールー2ーイル)-9ーオキソー1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20ーデカノルー5ーチアー8ーアザプロスタン TLC: Rf 0.43(クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1); NMR (CDCl₃): δ 2.07 (m, 1 H) 2.35 (m, 1 H) 2.51 (m, 1 H) 2.70 (m, 1 H) 3.26 (m, 1 H) 3.55 (m, 1 H) 3.92 (m, 2 H) 4.23 (m, 2 H) 4.36 (m, 1 H) 6.82 (m, 1 H) 7.37 (m,



実施例6 (66)

14ーオキサー14ー (2ークロロー3ートリフルオロメチルフェニル) ー5ー (4ーカルボキシチアゾールー2ーイル) ー9ーオキソー1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20ーデカノルー5ーチアー8ーアザプロスタン

TLC: Rf 0.42 (クロロホルム:メタノール: 酢酸=90:10:1);
NMR (CDCl₃): δ 1.96 (m, 1 H) 2.38 (m, 2 H) 2.69 (m, 1 H) 3.31 (m, 1 H) 3.55 (m, 1 H) 3.81 (m, 1 H) 4.11 (m, 3 H) 4.33 (m, 1 H) 7.14 (m, 1 H) 7.34 (m, 2 H) 8.08 (s, 1 H)。

10

5

実施例6 (67)

14-オキサー14-(3-メチルフェニル) -5-(4-カルボキシチア ゾールー2-イル) -9-オキソー1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 1 8、19、20-デカノル-5-チアー8-アザプロスタン

TLC: Rf 0.49 (クロロホルム:メタノール: 酢酸=90:10:1);
NMR (CDCl₃): δ 1.95 (m, 1 H) 2.25 (s, 1 H) 2.33 (s, 3 H) 2.43 (m, 1 H) 2.60 (m, 1 H) 3.15 (br. s., 1 H) 3.28 (m, 1 H) 3.51 (m, 1 H) 3.76 (m, 1 H) 3.94 (m, 2 H) 4.12 (m, 2 H) 6.68 (m, 2 H) 6.81 (m, 1 H) 7.17 (t, J=7.69 Hz, 1 H) 8.08 (s, 1 H)。

20 実施例6 (68)

14-オキサー14-(4-メチルフェニル)-5-(4-カルボキシチア ゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20-デカノル-5-チア-8-アザプロスタン

TLC: Rf 0.47 (クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1);

25 NMR (CDCl₃): δ 1.94 (m, 1 H) 2.23 (m, 1 H) 2.29 (s, 3 H) 2.42 (ddd, J=16.80, 10.00, 6.00 Hz, 1 H) 2.59 (ddd, J=16.80, 10.00, 6.90 Hz, 1 H) 3.28 (ddd, J=13.20,

10.20, 5.40 Hz, 1 H) 3.50 (ddd, J=13.20, 10.20, 5.40 Hz, 1 H) 3.77 (ddd, J=13.20, 10.20, 5.40 Hz, 1 H) 3.93 (m, 2 H) 4.10 (m, 2 H) 6.77 (d, J=8.80 Hz, 2 H) 7.09 (d, J=8.80 Hz, 2 H) 8.08 (s, 1 H)_o

5 実施例6 (69)

14-オキサー14-(2, 3, 5-トリクロロフェニル) -5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル) -9-オキソー1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20-デカノル-5-チア-8-アザプロスタン TLC: Rf 0.55 (クロロホルム:メタノール: 酢酸=90:10:1);

10 NMR (CDCl₃): δ 1.95 (m, 1 H) 2.30 (m, 1 H) 2.45 (m, 1 H) 2.68 (m, 1 H) 3.26 (m, 1 H) 3.54 (m, 1 H) 3.78 (m, 1 H) 3.99 (m, 2 H) 4.15 (m, 1 H) 4.32 (m, 1 H) 6.88 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 7.14 (dd, J=2.20, 0.55 Hz, 1 H) 8.08 (s, 1 H)_o

実施例6 (70)

15 1 4ーオキサー1 4ー(3ークロロー4ーフルオロフェニル)-5-(4ーカルボキシチアゾールー2ーイル)-9-オキソー1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20ーデカノル-5-チア-8-アザプロスタン TLC:Rf 0.52(クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1); NMR (CDCl₃): δ 1.96 (m, 1 H) 2.25 (m, 1 H) 2.43 (m, 1 H) 2.59 (m, 1 H) 3.28 (m, 1 H) 3.48 (m, 1 H) 3.70 (m, 1 H) 3.93 (m, 2 H) 4.07 (m, 1 H) 4.21 (m, 1 H) 6.75 (dt, J=9.00, 3.00 Hz, 1 H) 6.94 (dd, J=5.70, 3.00 Hz, 1 H) 7.05 (t, J=9.00 Hz, 1 H) 8.09 (s, 1 H)。

実施例6 (71)

25 14-オキサー14-(2, 3-ジクロロフェニル)-5-(4-カルボキ シチアゾールー2-イル)-9-オキソー1, 2, 3, 4, 15, 16, 1



7, 18, 19, 20ーデカノルー5ーチアー8ーアザプロスタン
TLC: Rf 0.41 (クロロホルム:メタノール: 酢酸=90:10:1);
NMR (CDCl₃): δ 1.93 (m, 1 H) 2.29 (m, 1 H) 2.45 (m, 1 H) 2.67 (m, 1 H) 3.29 (m, 1 H) 3.56 (m, 1 H) 3.81 (m, 1 H) 4.12 (m, 4 H) 6.84 (dd, J=7.42, 1.92 Hz, 1 H) 7.14 (m, 2 H) 8.07 (s, 1 H)。

実施例6 (72)

14ーオキサー14ー(3ーニトロフェニル)-5ー(4ーカルボキシチア ゾールー2ーイル)-9ーオキソー1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 1 8, 19, 20ーデカノルー5ーチアー8ーアザプロスタン TLC: Rf 0.45(クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1); NMR (CDCl₃): δ 2.04 (m, 1 H) 2.29 (m, 1 H) 2.45 (m, 1 H) 2.63 (m, 1 H) 3.30 (m, 1 H) 3.49 (m, 1 H) 3.69 (m, 1 H) 3.95 (m, 1 H) 4.13 (m, 2 H) 4.45 (m, 1 H) 7.23 (m, 1 H) 7.44 (t, J=8.24 Hz, 1 H) 7.76 (t, J=2.34 Hz, 1 H) 7.85 (m, 1 H) 8.09 (s, 1 H)。

実施例6 (73)

15

14-オキサー14-(3-トリフルオロメチルフェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソー1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-デカノル-5-チア-8-アザプロスタン

TLC: Rf 0.43 (クロロホルム: メタノール: 酢酸=90:10:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.98 (m, 1 H) 2.27 (m, 1 H) 2.44 (m, 1 H) 2.61 (m, 1 H) 3.29 (m, 1 H) 3.49 (m, 1 H) 3.71 (m, 1 H) 4.02 (m, 3 H) 4.30 (dd, J=9.75, 2.88 Hz, 1 H) 7.07 (m, 1 H) 7.13 (br. s., 1 H) 7.25 (m, 1 H) 7.41 (t, J=7.97 Hz, 1 H) 8.09 (s, 1 H)。

25 実施例6 (74)

14-オキサー14-(3-トリフルオロメトキシフェニル)-5-(4-

カルボキシチアゾールー 2 ーイル) - 9 ーオキソー 1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20ーデカノルー 5 ーチアー8ーアザプロスタン TLC: Rf 0.43(クロロホルム:メタノール: 酢酸=90:10:1); NMR (CDCl₃): δ 1.98 (m, 1 H) 2.26 (m, 1 H) 2.43 (m, 1 H) 2.60 (m, 1 H) 3.29 (m, 1 H) 3.49 (m, 1 H) 3.71 (m, 1 H) 4.02 (m, 3 H) 4.24 (dd, J=9.89, 3.02 Hz, 1 H) 6.75 (br. s., 1 H) 6.84 (m, 2 H) 7.30 (t, J=8.24 Hz, 1 H) 8.09 (s, 1 H)。

実施例6 (75)

14-オキサー14-(2-クロロー4-メトキシフェニル) -5-(4-10 カルボキシチアゾールー2-イル) -9-オキソー1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20-デカノルー5-チアー8-アザプロスタン TLC: Rf 0.43 (クロロホルム:メタノール: 酢酸=90:10:1); NMR (CDCl₃): δ 1.92 (m, 1 H) 2.26 (m, 1 H) 2.43 (m, 1 H) 2.65 (m, 1 H) 3.31 (m, 1 H) 3.56 (m, 1 H) 3.76 (s, 3 H) 3.80 (m, 2 H) 4.06 (m, 3 H) 6.75 (dd, J=9.00, 2.70 Hz, 1 H) 6.85 (d, J=9.00 Hz, 1 H) 6.96 (d, J=2.70 Hz, 1 H) 8.07 (s, 1 H)。

実施例6 (76)

14-オキサー14-(4-クロロー3-エチルフェニル) -5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル) -9-オキソー1, 2, 3, 4, 15, 1
20 6, 17, 18, 19, 20-デカノル-5-チア-8-アザプロスタン
TLC:Rf 0.50 (クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1);
NMR (CDCl₃): δ 1.21 (t, J=7.50 Hz, 3 H) 1.95 (m, 1 H) 2.25 (m, 1 H) 2.43 (m, 1 H) 2.59 (m, 1 H) 2.70 (q, J=7.50 Hz, 2 H) 3.27 (m, 1 H) 3.49 (m, 1 H) 3.73 (m, 1 H) 4.03 (m, 4 H) 6.66 (dd, J=8.70, 3.00 Hz, 1 H) 6.76 (d, J=3.00 Hz, 1 H) 7.23 (d, J=8.70 Hz, 1 H) 8.08 (s, 1 H)。



実施例6 (77)

14-オキサー14-(4-メチルインダン-7-イル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20-デカノル-5-チア-8-アザプロスタン

5 TLC: Rf 0.52 (クロロホルム:メタノール: 酢酸=90:10:1);
NMR (CDCl₃): δ 1.91 (m, 1 H) 2.10 (m, 2 H) 2.20 (s, 3 H) 2.24 (m, 1 H) 2.42 (m, 1 H) 2.60 (m, 1 H) 2.84 (m, 4 H) 3.25 (m, 1 H) 3.52 (m, 1 H) 3.96 (m, 5 H) 6.55 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 6.92 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 8.07 (s, 1 H)。

10 実施例6 (78)

14-オキサー14-(4-フルオロー3-メチルフェニル)-5-(4-カルボキシチアゾールー2-イル)-9-オキソー1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20-デカノルー5-チアー8-アザプロスタン TLC: Rf 0.50(クロロホルム: メタノール: 酢酸=90:10:1);

15 NMR (CDCl₃): δ 1.94 (m, 1 H) 2.24 (d, J=1.90 Hz, 3 H) 2.25 (m, J=1.92 Hz, 1 H) 2.42 (m, 1 H) 2.59 (m, 1 H) 3.27 (m, 1 H) 3.49 (m, 1 H) 3.75 (m, 1 H) 4.01 (m, 4 H) 6.66 (m, 2 H) 6.91 (t, J=9.00 Hz, 1 H) 8.08 (s, 1 H)_o

実施例6 (79)

20 14ーオキサー14ー(2,3,4ートリクロロフェニル) -5ー(4ーカルボキシチアゾールー2ーイル) ー9ーオキソー1,2,3,4,15,16,17,18,19,20ーデカノルー5ーチアー8ーアザプロスタン TLC:Rf 0.41 (クロロホルム:メタノール:酢酸=9:1:0.1);
NMR (CDCl₃): δ 1.94 (m,1 H) 2.36 (m,2 H) 2.67 (m,1 H) 3.28 (ddd, J=13.20, 10.40, 5.22 Hz, 1 H) 3.54 (ddd, J=13.20, 10.40, 4.94 Hz, 1 H) 3.80 (m,1 H) 4.06 (m,3 H) 4.28 (d d, J=9.75, 2.61 Hz, 1 H) 6.83 (d, J=9.07 Hz, 1 H) 7.34 (d, J=9.07 Hz, 1

H) 8.08 (s, 1 H).

実施例6 (80)

1 4ーオキサー1 4ー(2ークロロー4ーフルオロフェニル)-5ー(4ー5 カルボキシチアゾールー2ーイル)-9ーオキソー1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20ーデカノルー5ーチアー8ーアザプロスタン TLC: Rf 0.33(クロロホルム:メタノール:酢酸=9:1:0.1); NMR(CDCl₃): δ 1.94 (m, 1 H) 2.28 (m, 1 H) 2.45 (m, 1 H) 2.66 (m, 1 H) 3.31 (ddd, J=13.20, 10.40, 5.22 Hz, 1 H) 3.55 (ddd, J=13.20, 10.40, 4.94 Hz, 1 H) 3.80 (m, 1 H) 4.01 (m, 2 H) 4.13 (m, 1 H) 4.23 (dd, J=9.60, 1.80 Hz, 1 H) 6.91 (m, 2 H) 7.15 (dd, J=7.97, 3.02 Hz, 1 H) 8.08 (s, 1 H)。

実施例6(81)

14ーオキサー14ー (4ークロロー3ーニトロフェニル) -5ー (4ーカ ルボキシチアゾールー2ーイル) -9ーオキソー1, 2, 3, 4, 15, 1 6, 17, 18, 19, 20ーデカノルー5ーチアー8ーアザプロスタン TLC: Rf 0.37 (クロロホルム:メタノール: 酢酸=9:1:0.1); NMR (CDCl₃): δ 2.03 (m, 1 H) 2.29 (m, 1 H) 2.45 (m, 1 H) 2.62 (m, 1 H) 3.27 (ddd, J=13.50, 10.10, 5.36 Hz, 1 H) 3.47 (ddd, J=13.50, 10.10, 5.49 Hz, 1 H) 3.68 (m, 20 1 H) 3.89 (m, 1 H) 4.10 (m, 2 H) 4.51 (dd, J=9.89, 2.75 Hz, 1 H) 7.09 (dd, J=9.00, 2.90 Hz, 1 H) 7.43 (d, J=9.00 Hz, 1 H) 7.49 (d, J=2.90 Hz, 1 H) 8.11 (s, 1 H)。

実施例6(82)

14-オキサー14-(2, 4-ジクロロフェニル)-5-(4-カルボキ 25 シチアゾール-2-イル)-9-オキソー1, 2, 3, 4, 15, 16, 1 7, 18, 19, 20-デカノル-5-チア-8-アザプロスタン TLC: Rf 0.34 (クロロホルム: メタノール: 酢酸=9:1:0.1);
NMR (CDCl₃): δ 1.93 (m, 1 H) 2.29 (m, 1 H) 2.45 (m, 1 H) 2.66 (m, 1 H) 3.29 (ddd, J=13.32, 10.40, 5.22 Hz, 1 H) 3.55 (ddd, J=13.32, 10.40, 5.22 Hz, 1 H) 3.80 (m, 1 H) 4.00 (m, 2 H) 4.14 (m, 1 H) 4.25 (dd, J=9.60, 1.80 Hz, 1 H) 6.86 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.20 (dd, J=8.79, 2.47 Hz, 1 H) 7.38 (d, J=2.47 Hz, 1 H) 8.08 (s, 1 H)。

実施例6 (83)

5

15

14-オキサー14-(4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル) -5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル) -9-オキソー1, 2, 3,

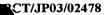
10 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20ーデカノルー5ーチアー8ーアザ プロスタン

TLC: Rf 0.34 (クロロホルム: メタノール: 酢酸=9:1:0.1);

NMR (CDCl₃): δ 2.00 (m, 1 H) 2.27 (m, 1 H) 2.44 (m, 1 H) 2.62 (m, 1 H) 3.29 (m, 1 H) 3.48 (m, 1 H) 3.69 (m, 1 H) 4.01 (m, 3 H) 4.33 (dd, J=9.75, 2.88 Hz, 1 H) 7.01 (dd, J=8.80, 2.90 Hz, 1 H) 7.21 (d, J=2.90 Hz, 1 H) 7.40 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 8.10 (s, 1 H)_o

実施例6 (84)

14ーオキサー14ー (2, 4ージメチルフェニル) -5ー (4ーカルボキ 20 シチアゾールー2ーイル) -9ーオキソー1, 2, 3, 4, 15, 16, 1 7, 18, 19, 20ーデカノルー5ーチアー8ーアザプロスタン TLC:Rf 0.34 (クロロホルム:メタノール:酢酸=9:1:0.1); NMR (CDCl₃): δ 1.95 (m, 1 H) 2.16 (s, 3 H) 2.26 (s, 3 H) 2.26 (m, 1 H) 2.43 (m, 1 H) 2.61 (m, 1 H) 3.25 (ddd, J=13.30, 10.30, 5.22 Hz, 1 H) 3.51 (ddd, J=13.30, 10.30, 5.22 Hz, 1 H) 3.79 (m, 1 H) 3.95 (m, 2 H) 4.12 (m, 2 H) 6.68 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 6.95 (m, 2 H) 8.07 (s, 1 H)。



実施例6(85)

14ーオキサー14ー(3ーエチルフェニル)-5-(4ーカルボキシチア ゾールー2ーイル)-9-オキソー1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 1 8, 19, 20ーデカノルー5ーチアー8ーアザプロスタン TLC:Rf 0.34(クロロホルム:メタノール:酢酸=9:1:0.1); NMR (CDCl₃): δ 1.23 (t, J=7.69 Hz, 3 H) 1.94 (m, 1 H) 2.24 (m, 1 H) 2.42 (m, 1 H) 2.61 (m, 3 H) 3.27 (ddd, J=13.30, 10.40, 5.49 Hz, 1 H) 3.51 (ddd, J=13.30, 10.40, 5.22 Hz, 1 H) 3.78 (m, 1 H) 3.94 (m, 2 H) 4.07 (m, 1 H) 4.16 (dd, J=9.60, 3.00 Hz, 1 H) 6.70 (m, 2 H) 6.84 (d, J=7.97 Hz, 1 H) 7.21 (t, J=7.69 Hz, 1 H) 8.08 (s, 1 H)。

実施例6(86)

1 4 - オキサー1 4 - (3 - メチルー 4 - メチルチオフェニル) - 5 - (4 - カルボキシチアゾールー2 - イル) - 9 - オキソー1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20 - デカノルー5 - チアー8 - アザプロスタン TLC: Rf 0.36 (クロロホルム: メタノール: 酢酸=9:1:0.1); NMR (CDCl₃): δ 1.93 (m, 1 H) 2.38 (m, J=14.28 Hz, 2 H) 2.36 (s, 3 H) 2.40 (s, 3 H) 2.60 (m, 1 H) 3.26 (ddd, J=13.30, 10.40, 5.22 Hz, 1 H) 3.50 (ddd, J=13.30, 10.40, 5.36 Hz, 1 H) 3.75 (m, 1 H) 4.04 (m, 4 H) 6.72 (m, 2 H) 7.17 (d, J=7.97 Hz, 1 H) 8.08 (s, 1 H)。

実施例6(87)

14-オキサー14-(4-クロロー3,5-ジメチルフェニル)-5-(4 -カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソー1,2,3,4,15, 25 16,17,18,19,20-デカノル-5-チアー8-アザプロスタン TLC:Rf0.36(クロロホルム:メタノール:酢酸=9:1:0.1); NMR (CDCl₃): δ 1.93 (m, 1 H) 2.34 (m, 2 H) 2.34 (s, 6 H) 2.59 (m, 1 H) 3.25 (ddd, J=13.30, 10.50, 5.49 Hz, 1 H) 3.49 (ddd, J=13.30, 10.50, 5.22 Hz, 1 H) 3.76 (m, 1 H) 3.91 (m, 2 H) 4.09 (m, 2 H) 6.61 (s, 2 H) 8.08 (s, 1 H).

5 実施例6(88)

14ーオキサー14ー(2,3,5ートリフルオロフェニル)-5-(4ーカルボキシチアゾール-2ーイル)-9ーオキソー1,2,3,4,15,16,17,18,19,20ーデカノル-5ーチアー8ーアザプロスタンTLC:Rf0.32(クロロホルム:メタノール:酢酸=9:1:0.1);

10 NMR (CDCl₃): δ 1.95 (m, 1 H) 2.28 (m, 1 H) 2.44 (m, 1 H) 2.62 (m, 1 H) 3.31 (m, 1 H) 3.51 (m, 1 H) 3.72 (m, 1 H) 4.05 (m, 3 H) 4.32 (dd, J=9.75, 2.88 Hz, 1 H) 6.55 (m, 2 H) 8.09 (s, 1 H)_o

実施例6(89)

15 14-オキサー14-(4-フルオロー3-トリフルオロメチルフェニル) -5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソー1,2,3, 4,15,16,17,18,19,20-デカノル-5-チア-8-アザ プロスタン

TLC: Rf 0.36 (クロロホルム:メタノール: 酢酸=9:1:0.1);

20 NMR (CDCl₃): δ 1.98 (m, 1 H) 2.27 (m, 1 H) 2.44 (m, 1 H) 2.60 (m, 1 H) 3.29 (ddd, J=13.30, 10.20, 5.08 Hz, 1 H) 3.48 (ddd, J=13.30, 10.20, 4.94 Hz, 1 H) 3.70 (m, 1 H) 4.01 (m, 3 H) 4.27 (dd, J=9.61, 3.02 Hz, 1 H) 7.08 (m, 3 H) 8.09 (s, 1 H)_o

実施例6 (90)

25 14-オキサー14-(4-クロロー3-フルオロフェニル)-5-(4-カルボキシチアゾールー2-イル)-9-オキソー1,2,3,4,15,

15

20

16, 17, 18, 19, 20ーデカノルー5ーチアー8ーアザプロスタン TLC:Rf 0.41(クロロホルム:メタノール:酢酸=9:1:0.1); NMR (CDCl₃): δ 1.96 (m, 1 H) 2.26 (m, 1 H) 2.43 (m, 1 H) 2.59 (m, 1 H) 3.27 (ddd, J=13.32, 10.30, 5.22 Hz, 1 H) 3.48 (ddd, J=13.32, 10.30, 5.40 Hz, 1 H) 3.71 (m, 1 H) 3.93 (m, 2 H) 4.08 (m, 1 H) 4.21 (dd, J=9.75, 3.16 Hz, 1 H) 6.64 (m, 1 H) 6.72 (dd, J=10.44, 2.75 Hz, 1 H) 7.28 (t, J=8.65 Hz, 1 H) 8.09 (s, 1 H)。

実施例6 (91)

(13E, 15α) -19-フェノキシ-15-ヒドロキシ-5-(4-カ
 ルボキシチアゾール-2-イル) -9-オキソ-1, 2, 3, 4, 20-ペンタノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

TLC: Rf 0.22 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.63 (m, 7 H) 2.35 (m, 3 H) 3.39 (m, 3 H) 3.78 (m, 1 H) 3.94 (t, J=6.18 Hz, 2 H) 4.18 (m, 2 H) 5.09 (m, 2 H) 5.56 (dd, J=15.38, 8.52 Hz, 2 H) 5.81 (dd, J=15.38, 5.77 Hz, 1 H) 6.89 (m, 3 H) 7.26 (m, 2 H) 8.07 (s, 1 H)_o

実施例6 (92)

TLC: Rf 0.22 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.47 (m, 6 H) 1.76 (m, 3 H) 2.35 (m, 3 H) 3.38 (m, 3 H) 3.79 (m, 1 H) 3.94 (t, J=6.32 Hz, 2 H) 4.16 (m, 2 H) 4.76 (m, 2 H) 5.55 (ddd, J=15.31, 8.58, 0.82 Hz, 1 H) 5.8 0 (dd, J=15.38, 5.77 Hz, 1 H) 6.91 (m, 3 H) 7.27 (m, 2 H) 8.08 (s, 1 H)_o

実施例7(1)~(2)

参考例11で製造した化合物の代わりに相当する誘導体を用いて、実施例3と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

5 実施例7(1)

10 TLC: Rf 0.11 (酢酸エチル: n - ヘキサン= 3:1):

NMR (CDCl₃): δ 8.02 (s, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.44-7.32 (m, 4H), 7.30-7.23 (m, 3H), 4.93-4.86 (m, 1H), 4.58 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.38 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.99-3.87 (m, 1H), 3.51-3.30 (m, 2H), 3.16-3.05 (m, 1H), 2.68-2.45 (m, 3H), 2.03-1.89 (m, 1H), 1.81 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 3H)₀

15

実施例7(2)

2-(2-(2-(4-(2-プロポキシエチル) フェニル) -5-オキソ ピロリジン-1-イル) エチルチオ) チアゾール-4-カルボン酸・エチル エステル

20 TLC: Rf 0.13 (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1):

NMR (CDCl₃): δ 8.00 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.79 (m, 1H), 4.40 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.93 (m, 1H), 3.61 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.44-3.32 (m, 4H), 3.01 (m, 1H), 2.87 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.64-2.34 (m, 3H), 1.88 (m, 1H), 1.68-1.48 (m, 2H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 3H),

5

実施例8(1)~(2)

実施例1で製造した化合物の代わりに実施例7 (1) または7 (2) で製造した化合物を用いて、実施例2と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

10

実施例8 (1)

2-(2-(2-(4-(2-ヒドロキシメチルフェニル) フェニル) -5 -オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) チアゾール-4-カルボン酸

15 TLC: Rf 0.16 (塩化メチレン: メタノール=5:1);

NMR (CDCl₃): δ 8.08 (s, 1H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.45-7.32 (m, 4H), 7.29-7.22 (m, 3H), 4.83-4.76 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.05-3.96 (m, 1H), 3.37-3.21 (m, 3H), 2.70-2.44 (m, 3H), 2.07-1.94 (m, 1H)_o

20 実施例8(2)



実施例9

実施例2(2)で製造した化合物(312mg)、2-(2-エチル-2-メチルブタノイルオキシ)エタノール(700mg)およびトリエチルアミン(0.33mL)を酢酸エチル(8mL)に溶解後、5分間撹拌した。反応液に1-メタンスルホニルオキシベンゾトリアゾール(341mg)を加えて室温で3時間撹拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:3→酢酸エチル)で精製し、下



記物性値を有する本発明化合物(316mg)を得た。

TLC: Rf 0.30 (酢酸エチル);

NMR (CDCl₃): δ 8.00 (s, 1H), 5.79 (d, J = 15.6, 5.7 Hz, 1H), 5.54 (ddd, J = 15.6, 8.4, 1.0 Hz, 1H), 4.55 (m, 2H), 4.40 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.53-3.31 (m, 3H), 2.50-2.19 (m, 3H), 2.09 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 1.83 -1.61 (m, 3H), 1.58-1.20 (m, 10H), 1.10 (s, 3H), 0.95-0.78 (m, 9H).

実施例9(1)~実施例9(4)

実施例2(2)で製造した化合物の代わりに相当するカルボン酸誘導体を 10 用いて、実施例9と同様の操作に付すことにより、下記の本発明化合物を得 た。

実施例9(1)

(13E, 15α) -15-ヒドロキシ-1, 6-(1, 4-インターフェ
 15 ニレン) -9-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラノル-8-アザプロストー
 13-エン酸・2-(2-エチル-2-メチルブタノイルオキシ) エチルエステル

TLC: Rf 0.28 (酢酸エチル);

20 NMR (CDCl₃): δ 7.92 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.59 (dd, J = 15.6, 6.3 Hz, 1H), 5.39 (dd, J = 15.6, 8.7 Hz, 1H), 4.55 (m, 2H), 4.41 (m, 2H), 4.12

(m, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.11 (m, 1H), 3.00-2.80 (m, 2H), 2.44-2.25 (m, 2H), 2.16 (m, 1H), 1.79-1.23 (m, 14H), 1.10 (s, 3H), 0.95-0.78 (m, 9H)_o

実施例9 (2)

5 (13E, 15α) -15-ヒドロキシー1, 5-(2, 5-インターチェニレン) -9-オキソー2, 3, 4-トリノルー8-アザプロストー13-エン酸・2-(2-エチルー2-メチルブタノイルオキシ) エチルエステルTLC: Rf 0.26 (酢酸エチル):

NMR (CDCl₃): δ 7.62 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.68 (dd, J = 15.6, 6.3 Hz, 1H), 5.48 (dd, J = 15.6, 8.7 Hz, 1H), 4.47 (m, 2H), 4.38 (m, 2H), 4.18-4.00 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 2.83 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.50-2.16 (m, 3H), 1.97-1.23 (m, 16H), 1.10 (s, 3H), 0.98-0.80 (m, 9H)_o

実施例9 (3)

TLC: Rf 0.26 (酢酸エチル):

NMR (CDCl₃): δ 5.73 (dd, J = 15.3, 5.7 Hz, 1H), 5.52 (dd, J = 15.3, 9.0 Hz, 1H), 20 4.28 (s, 4H), 4.15 (m, 2H), 3.66 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.77-2.50 (m, 4H), 2.49-2.20 (m, 5H), 1.96-1.82 (m, 2H), 1.80-1.22 (m, 14H), 1.10 (s, 3H), 0.94-0.80 (m, 9H)_o

実施例9 (4)

(15α) -15-ヒドロキシ-5-(4-(2-(2-エチル-2-メチ
 25 ルブタノイルオキシ)エトキシカルボニル)チアゾール-2-イル)-9-オキソ-1,2,3,4-テトラノル-5-チア-8-アザプロスタン

TLC: Rf 0.45 (酢酸エチル);

NMR (CDCl₃): δ 0.85 (m, 9 H) 1.10 (s, 3 H) 1.51 (m, 16 H) 1.98 (m, 1 H) 2.13 (m, 1 H) 2.39 (m, 3 H) 3.59 (m, 6 H) 4.39 (m, 2 H) 4.52 (m, 2 H) 7.97 (s, 1 H)_o

5 実施例10

14-オキサー14-(3, 5-ジクロロフェニル) -5-(4-ヒドロキシメチルチアゾールー2-イル) -9-オキソー1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20-デカノル-5-チア-8-アザプロスタン

10 実施例5(32)で製造した化合物(125mg)のテトラヒドロフラン(3mL)溶液に水素化ホウ素ナトリウム40mgを加え室温で1日間撹拌した。反応混合物に水を注いだ後,酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル

=1:4)で精製し、下記物性値を有する本発明化合物(68.9mg)得た。

TLC: Rf 0.34 (酢酸エチル);

NMR (CDCl₃): δ 1.93 (m, 1 H) 2.22 (m, 1 H) 2.38 (m, 1 H) 2.53 (m, 2 H) 3.34 (m, 1 H) 3.51 (m, 2 H) 3.93 (m, 2 H) 4.11 (m, 2 H) 4.68 (br. s., 2 H) 6.77 (d, J=1.70 Hz, 2 H) 6.99 (t, J=1.70 Hz, 1 H) 7.05 (s, 1 H)_o

20

15

実施例11

アルゴン雰囲気下、実施例10で製造した化合物(112mg)のテトラヒドロフラン(1mL)溶液に水素化ナトリウム(13mg)を加え、室温で30分間撹拌した。反応溶液にヨウ化メチル(0.1mL)を加え、さらに1時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:4→酢酸エチル)で精製し、下記物性値を有する本発明化合物(98.2mg)を得た。

TLC: Rf 0.44(酢酸エチル);

NMR (CDCl₃): δ 1.96 (m, 1 H) 2.22 (m, 1 H) 2.38 (ddd, J=16.90, 9.80, 5.13 Hz, 1 H) 2.54 (ddd, J=16.90, 9.80, 7.30 Hz, 1 H) 3.42 (s, 3 H) 3.42 (m, 3 H) 3.87 (ddd, J=13.55, 7.78, 6.04 Hz, 1 H) 3.97 (dd, J=9.60, 4.00 Hz, 1 H) 4.10 (ddd, J=11.63, 7.78, 3.30 Hz, 1 H) 4.18 (dd, J=9.60, 3.90 Hz, 1 H) 4.48 (m, 2 H) 6.78 (d, J=1.65 Hz, 2 H) 6.98 (t, J=1.65 Hz, 1 H) 7.09 (s, 1 H)₀

20 実施例12

2-(2-((2R)-2-(3,5-ジクロロフェノキシメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-カルボキサミド

5 実施例6(32)で製造した化合物(300mg)のトルエン(4.0mL)溶液に、オキザリルクロリド(0.07mL)、ジメチルホルムアミド(1滴)を加え、室温で40分間撹拌した。反応溶液を濃縮し、無水テトラヒドロフラン(2.0mL)に溶解した。アンモニア水(1.0mL)に上記のテトラヒドロフラン溶液を0℃で加え、30分間撹拌した。反応混合物を濃縮し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、下記物性値を有する本発明化合物(280mg)を得た。

TLC: Rf 0.55 (酢酸エチル):

NMR (CDCl₃): δ 8.02 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.01 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 5.65 (s, 1H), 4.17-3.91 (m, 4H), 3.63 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 1.92 (m, 1H)₀

実施例12(1)~12(4)

アンモニア水の代わりに相当するアミン誘導体、アミド誘導体またはスル 20 ホンアミド誘導体を用いて、実施例12と同様の操作に付すことにより、以 下に示す本発明化合物を得た。

実施例12(1)

2-(2-((2R)-2-(3,5-ジクロロフェノキシメチル)-5-5 オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-N,N-ジメチル-1,3-チアゾール-4-カルボキサミド

TLC: Rf 0.23 (酢酸エチル);

NMR (CDCl₃): δ 1.94 (m, 1 H) 2.23 (m, 1 H) 2.38 (ddd, J=16.93, 9.80, 5.00 Hz, 1 10 H) 2.53 (ddd, J=16.93, 9.70, 7.23 Hz, 1 H) 3.10 (s, 3 H) 3.22 (s, 3 H) 3.47 (m, 3 H) 3.92 (m, 2 H) 4.06 (m, 1 H) 4.14 (dd, J=9.60, 3.90 Hz, 1 H) 6.77 (d, J=1.74 Hz, 2 H) 6.99 (t, J=1.74 Hz, 1 H) 7.68 (s, 1 H)_o

実施例12(2)

(2R) -2-(3, 5-ジクロロフェノキシメチル) -1-(2-(4-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニル) -1, 3-チアゾール-2
 -イルチオ) エチル) ピロリジン-5-オン

TLC: Rf 0.55(塩化メチレン: メタノール=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.93 (m, 1 H) 2.23 (m, 1 H) 2.31 (s, 3 H) 2.46 (m, 6 H) 3.47 (m,

3 H) 3.80 (m, 4 H) 3.95 (m, 2 H) 4.08 (m, 2 H) 6.76 (d, J=1.74 Hz, 2 H) 6.99 (t, J=1.74 Hz, 1 H) 7.71 (s, 1 H).

実施例12(3)

5 2-(2-((2R)-2-(3,5-i)/2-1-i)-5-i 3-f 2-(2-((2R)-2-(3,5-i)/2-1-i)-1-i) 3-f 3-f

TLC: Rf 0.47 (塩化メチレン: メタノール=9:1);

NMR (DMSO-D6): δ 8.00 (s, 1H), 7.15 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.11 (t, J = 1.8 Hz, 10 1H), 4.59 (m, 1H), 4.16-4.00 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.50-3.20 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.60-2.25 (m, 2H), 2.25-2.00 (m, 2H), 1.85 (m, 1H)_o

実施例12(4)

20

25

TLC: Rf 0.20 (ヘキサン: 酢酸エチル=1:2);

NMR (CDCl₃): δ 8.21 (s, 1H), 8.00-7.92 (m, 2H), 7.61 (m, 1H), 7.55-7.46 (m, 2H), 6.99 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 4.10-3.88 (m, 4H), 3.72-3.54 (m, 2H), 3.42 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.35-2.06 (m, 2H), 1.86 (m, 1H)_o

実施例13(1)~13(8)

参考例3で製造した化合物またはその代わりに相当するアルデヒド誘導体、 および参考例9で製造した化合物の代わりに相当するアミン誘導体を用いて、 実施例1と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。



実施例13(1)

2-(2-(2R)-2-(2-t) フェー 2-t フェー

5

10

15

20

TLC: Rf 0.22 (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1);

NMR (CDCl₃): δ 0.96 (t, J=7.30 Hz, 3 H) 1.44 (m, 2 H) 1.74 (m, 2 H) 2.10 (m, 1 H) 2.26 (m, 1 H) 2.41 (m, 1 H) 2.63 (m, 1 H) 3.39 (m, 1 H) 3.51 (m, 1 H) 3.64 (m, 1 H) 3.94 (m, 1 H) 4.13 (dd, J=9.60, 3.60 Hz, 1 H) 4.21 (m, 1 H) 4.33 (m, 2 H) 4.57 (dd, J=9.60, 3.00 Hz, 1 H) 7.10 (m, 1 H) 7.19 (m, 1 H) 7.33 (m, 1 H) 7.42 (m, 1 H) 7.71 (m, 3 H) 7.94 (s, 1 H)₀

実施例13(2)

2-(2-(2R)-2-(3-x+2)-x+2) 2-(2-(2R)-2-(3-x+2)-x+2) 2-(2-(2R)-2-(3-x+2)-x+2) 2-(2-(2R)-2-(3-x+2)-x+2) 2-(2-(2R)-2-(3-x+2)-x+2) 2-(2-(2R)-2-(3-x+2)-x+2) 2-(2-(2R)-2-(3-x+2)-x+2) 2-(2-(2R)-2-(3-x+2)-x+2) 2-(2-(2R)-2-(2R)-2-(2R)-2-x+2) 2-(2-(2R)-2-(2R)-2-x+2) 2-(2-(2R)-2-(2R)-2-x+2) 2-(2-(2R)-2-(2R)-2-x+2) 2-(2-(2R)-2-(2R)-2-x+2) 2-(2-(2R)-2-(2R)-2-x+2) 2-(2-(2R)-2-(2R)-2-x+2) 2-(2-(2R)-2-x+2) 2-(

TLC: Rf 0.28 (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1);

NMR (CDCl₃): δ 0.97 (t, J=7.30 Hz, 3 H) 1.20 (t, J=7.70 Hz, 3 H) 1.45 (m, 2 H) 1.73 (m, 2 H) 2.03 (m, 1 H) 2.21 (m, 1 H) 2.37 (m, 1 H) 2.59 (m, 3 H) 3.48 (m, 3 H) 3.95 (m, 2 H) 4.14 (m, 1 H) 4.35 (m, 3 H) 6.73 (m, 3 H) 7.15 (m, 1 H) 7.98 (s, 1 H)_o

実施例13(3)

2-(2-(2R)-5-オキソー2-(3-トリフルオロメチルフェノキシメチル)ピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1, 3-チアゾールー4-カルボン酸・ブチルエステル

5 TLC: Rf 0.63 (酢酸エチル);

NMR (CDCl₃): δ 0.97 (t, J=7.32 Hz, 3 H) 1.45 (m, 2 H) 1.74 (m, 2 H) 2.10 (m, 1 H) 2.25 (m, 1 H) 2.40 (ddd, J=16.84, 9.98, 5.22 Hz, 1 H) 2.61 (ddd, J=16.84, 9.98, 7.14 Hz, 1 H) 3.32 (ddd, J=13.46, 9.25, 5.68 Hz, 1 H) 3.48 (ddd, J=13.46, 9.25, 5.18 Hz, 1 H) 3.62 (ddd, J=13.90, 9.00, 5.50 Hz, 1 H) 3.88 (ddd, J=13.90, 9.00, 5.50 Hz, 1 H) 4.06 (dd, J=10.34, 3.02 Hz, 1 H) 4.17 (m, 1 H) 4.32 (t, J=6.68 Hz, 2 H) 4.68 (dd, J=10.34, 3.02 Hz, 1 H) 7.09 (m, 1 H) 7.20 (m, 2 H) 7.35 (m, 1 H) 7.96 (s, 1 H)₀

実施例13(4)

10

 2-(2-((2R) -5-オキソ-2-(3-トリフルオロメトキシフェ
 15 ノキシメチル)ピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3-チアゾール -4-カルボン酸・ブチルエステル

TLC: Rf 0.64(酢酸エチル);

NMR (CDCl₃): δ 0.97 (t, J=7.32 Hz, 3 H) 1.45 (m, 2 H) 1.74 (m, 2 H) 2.07 (m, 1 H) 2.24 (m, 1 H) 2.39 (ddd, J=16.90, 10.00, 5.20 Hz, 1 H) 2.59 (ddd, J=16.90, 10.20, 7.15 Hz, 1 H) 3.33 (ddd, J=13.40, 9.00, 5.80 Hz, 1 H) 3.49 (ddd, J=13.40, 9.20, 5.20 Hz, 1 H) 3.60 (ddd, J=13.70, 9.00, 5.20 Hz, 1 H) 3.89 (ddd, J=13.70, 9.20, 5.80 Hz, 1 H) 4.02 (dd, J=10.25, 3.48 Hz, 1 H) 4.15 (m, 1 H) 4.32 (t, J=6.68 Hz, 2 H) 4.57 (dd, J=10.25, 3.11 Hz, 1 H) 6.82 (m, 3 H) 7.24 (m, 1 H) 7.97 (s, 1 H)₀

25 実施例13(5)3-((2R)-2-(3,5-ジクロロフェノキシメチル)-5-オキソ



ピロリジン-1-イルメチル)フェノキシ酢酸・エチルエステル

TLC: Rf 0.25 (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.30 (t, J=7.14 Hz, 3 H) 1.96 (m, 1 H) 2.21 (m, 1 H) 2.46 (m, 1 H) 2.63 (m, 1 H) 3.87 (m, 3 H) 4.21 (d, J=15.11 Hz, 1 H) 4.27 (q, J=7.14 Hz, 2 H) 4.56 (s, 2 H) 4.83 (d, J=15.11 Hz, 1 H) 6.68 (d, J=1.65 Hz, 2 H) 6.76 (m, 1 H) 6.81 (m, 1 H) 6.88 (m, 1 H) 6.97 (t, J=1.65 Hz, 1 H) 7.20 (t, J=7.80 Hz, 1 H).

実施例13(6)

 (2E) -3-(3-((2R) -2-(3, 5-ジクロロフェノキシメチ
 10 ル) -5-オキソピロリジン-1-イルメチル)フェニル)-2-プロペン 酸・メチルエステル

TLC: Rf 0.25 (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.97 (m, 1 H) 2.23 (m, 1 H) 2.48 (m, 1 H) 2.66 (m, 1 H) 3.81 (s, 3 H) 3.88 (m, 3 H) 4.40 (d, J=15.11 Hz, 1 H) 4.74 (d, J=15.11 Hz, 1 H) 6.38 (d, J=16.21 Hz, 1 H) 6.62 (d, J=1.79 Hz, 2 H) 6.95 (t, J=1.79 Hz, 1 H) 7.30 (m, 2 H) 7.38 (m, 2 H) 7.59 (d, J=16.21 Hz, 1 H)₀

実施例13(7)

25

3-(3-((2R)-2-(3,5-ジクロロフェノキシメチル)-5-20 オキソピロリジン-1-イルメチル)フェニル)プロパン酸・メチルエステ ル

TLC: Rf 0.22 (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.96 (m, 1 H) 2.21 (m, 1 H) 2.56 (m, 4 H) 2.88 (t, J=7.69 Hz, 2 H) 3.66 (s, 3 H) 3.86 (m, 3 H) 4.25 (d, J=15.11 Hz, 1 H) 4.80 (d, J=15.11 Hz, 1 H) 6.66 (d, J=1.65 Hz, 2 H) 6.97 (t, J=1.65 Hz, 1 H) 7.08 (m, 3 H) 7.20 (t, J=7.83 Hz, 1 H)₀

5

10

15



実施例13(8)

2-(2-((2R)-5-オキソ-2-(ピリジン-2-イルオキシメチル)ピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸・エチルエステル

TLC: Rf 0.50 (酢酸エチル);

NMR (CDCl₃): δ 1.38 (t, J=7.00 Hz, 3 H) 1.98 (m, 1 H) 2.21 (m, 1 H) 2.34 (m, 1 H) 2.52 (m, 1 H) 3.50 (m, 3 H) 3.97 (m, 1 H) 4.16 (m, 1 H) 4.38 (m, 3 H) 4.53 (dd, J=12.00, 4.0 0 Hz, 1 H) 6.69 (m, 1 H) 6.88 (m, 1 H) 7.56 (m, 1 H) 8.01 (s, 1 H) 8.10 (m, 1 H)_o

実施例14(1)~14(52)

実施例1で製造した化合物の代わりに実施例13(1)~14(8)で製造した化合物またはその代わりに相当するエステルを用いて、実施例2と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

実施例14(1)

 $(15\alpha, 13E)$ -15-ヒドロキシ-9-オキソ-17-フェニル-18, 19, 20-トリノル-5ーチア-8ーアザプロスト-13-エン酸

20

TLC: Rf 0.44 (クロロホルム: メタノール=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.37-7.15 (m, 5H), 5.78 (dd, J = 15.3, 5.4 Hz, 1H), 5.60 (ddd, J



= 15.3, 8.4, 1.2 Hz, 1H), 4.25-4.10 (m, 2H), 3.64 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.82-2.10 (m, 12H), 2.00-1.70 (m, 5H)_o

実施例14(2)

5 (15α, 13E) -15-ヒドロキシ-9-オキソ-18-フェニル-19, 20-ジノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン酸
TLC: Rf 0.43 (クロロホルム: メタノール=9:1);
NMR (CDCl₃): δ 7.37-7.15 (m, 5H), 5.72 (dd, J=15.3, 5.7 Hz, 1H), 5.50 (dd, J=15.3, 8.4 Hz, 1H), 4.65-4.08 (m, 4H), 3.63 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.72-2.19 (m, 15.3, 8.4 Hz, 1H), 4.65-4.08 (m, 4H), 3.63 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.72-2.19 (m, 15.3, 8.4 Hz, 1H), 4.65-4.08 (m, 4H), 3.63 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.72-2.19 (m, 15.3, 8.4 Hz, 1H), 4.65-4.08 (m, 4H), 3.63 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.72-2.19 (m, 15.3, 8.4 Hz, 1H), 4.65-4.08 (m, 4H), 3.63 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.72-2.19 (m, 15.3, 8.4 Hz, 1H), 4.65-4.08 (m, 4H), 3.63 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.72-2.19 (m, 15.3, 8.4 Hz, 1H), 4.65-4.08 (m, 4H), 3.63 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.72-2.19 (m, 15.3, 8.4 Hz, 1H), 4.65-4.08 (m, 4H), 3.63 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.72-2.19 (m, 15.3, 8.4 Hz, 1H), 4.65-4.08 (m, 4H), 3.63 (m, 1H), 3.10 (m

実施例14(3)

10

15

20

11H), 1.99-1.50 (m, 7H).

2- (2- ((2R) -5-オキソ-2- (5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イルオキシメチル) ピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

TLC: Rf 0.59 (クロロホルム:メタノール: 酢酸=90:10:1);
NMR (CDCl₃): δ 2.07 (m, 3 H) 2.31 (m, 1 H) 2.47 (m, 1 H) 2.64 (m, 3 H) 2.83 (m, 2 H) 3.28 (m, 1 H) 3.51 (m, 1 H) 3.73 (m, 1 H) 4.04 (m, 3 H) 4.26 (dd, J=10.00, 3.00 Hz, 1 H) 7.02 (m, 1 H) 7.27 (m, 1 H) 7.70 (m, 1 H) 8.09 (s, 1 H)。



実施例14(4)

2-(2-((2R)-2-(3,5-ジフルオロフェノキシメチル)-5 -オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

5 TLC: Rf 0.52 (クロロホルム:メタノール: 酢酸=90:10:1);
NMR (CDCl₃): δ 1.95 (m, 1 H) 2.23 (m, 1 H) 2.41 (ddd, J=17.10, 9.90, 5.50 Hz, 1 H) 2.58 (ddd, J=17.10, 10.10, 7.10 Hz, 1 H) 3.26 (ddd, J=13.50, 10.00, 5.40 Hz, 1 H) 3.48 (dd d, J=13.50, 10.00, 5.40 Hz, 1 H) 3.65 (ddd, J=13.50, 10.00, 5.40 Hz, 1 H) 3.90 (m, 1 H) 3.95 (dd, J=9.90, 4.70 Hz, 1 H) 4.08 (m, 1 H) 4.23 (dd, J=9.90, 3.00 Hz, 1 H) 6.43 (m, 3 H) 8.08 (s, 1 H)₀

実施例14(5)

15

20

2-(2-(2R)-2-(4-メトキシ-2-ニトロフェノキシメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

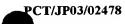
TLC: Rf 0.43 (クロロホルム: メタノール: 酢酸=90:10:1);
NMR (CDCl₃): δ 1.91 (m, 1 H) 2.28 (m, 1 H) 2.43 (ddd, J=17.00, 10.20, 6.60 Hz, 1 H) 2.60 (ddd, J=17.00, 10.20, 6.60 Hz, 1 H) 3.34 (ddd, J=13.20, 10.20, 5.20 Hz, 1 H) 3.51 (d dd, J=13.20, 10.20, 5.20 Hz, 1 H) 3.76 (m, 1 H) 3.82 (s, 3 H) 4.09 (m, 3 H) 4.25 (m, 1 H) 7.04 (d, J=9.00 Hz, 1 H) 7.11 (dd, J=9.00, 3.00 Hz, 1 H) 7.41 (d, J=3.00 Hz, 1 H) 8.07 (s, 1 H)。

実施例14(6)

2-(2-((2R)-2-(4-アセチル-3-フルオロフェノキシメチ 25 ル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3-チアゾー ル-4-カルボン酸 5

15

25



TLC: Rf 0.50 (クロロホルム:メタノール: 酢酸=90:10:1); NMR (CDCl₃): δ 1.99 (m, 1 H) 2.28 (m, 1 H) 2.44 (m, 1 H) 2.59 (d, J=4.90 Hz, 3 H) 2.59 (m, 1 H) 3.28 (ddd, J=13.50, 10.40, 5.40 Hz, 1 H) 3.48 (ddd, J=13.50, 10.40, 5.40 Hz, 1 H) 3.70 (m, 1 H) 3.94 (ddd, J=13.50, 10.40, 5.40 Hz, 1 H) 4.10 (m, 2 H) 4.33 (dd, J=9.60, 3.00 Hz, 1 H) 6.65 (dd, J=12.50, 2.50 Hz, 1 H) 6.76 (dd, J=8.65,

実施例14(7)

2-(2-((2R)-2-(3-エチニルフェノキシメチル)-5-オキ 10 ソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-カルボ ン酸

2.50 Hz, 1 H) 7.89 (t, J=8.65 Hz, 1 H) 8.10 (s, 1 H).

TLC: Rf 0.48 (クロロホルム: メタノール: 酢酸=90:10:1);
NMR (CDCl₃): δ 1.95 (m, 1 H) 2.25 (m, 1 H) 2.42 (m, 1 H) 2.59 (m, 1 H) 3.08 (s, 1 H) 3.27 (ddd, J=13.50, 10.20, 5.00 Hz, 1 H) 3.49 (ddd, J=13.50, 10.20, 5.00 Hz, 1 H) 3.74 (m, 1 H) 4.18 (dd, J=10.00, 3.00 Hz, 1 H) 6.88 (m, 1 H) 7.00 (m, 1 H) 7.13 (m, 1 H) 7.24 (m, 1 H) 8.08 (s, 1 H)。

実施例14(8)

2-(2-((2R)-2-(4-ホルミル-3-メトキシフェノキシメチ20 ル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾー ルー4-カルボン酸

TLC: Rf 0.48 (クロロホルム:メタノール: 酢酸=90:10:1);
NMR (CDCl₃): δ 2.02 (m, 1 H) 2.29 (m, 1 H) 2.45 (ddd, J=17.00, 10.00, 7.00 Hz, 1 H) 2.63 (ddd, J=17.00, 10.00, 7.00 Hz, 1 H) 3.29 (ddd, J=13.40, 10.20, 5.20 Hz, 1 H) 3.49 (d dd, J=13.40, 10.20, 5.20 Hz, 1 H) 3.71 (m, 1 H) 3.90 (s, 3 H) 3.94 (m, 1 H) 4.11 (m, 2 H) 4.38 (m, 1 H) 6.44 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 6.56 (m, 1 H) 7.81 (d,



J=8.50 Hz, 1 H) 8.10 (s, 1 H) 10.29 (s, 1 H).

実施例14(9)

5

10

20

2-(2-((2R)-2-(2-クロロ-3,5-ジフルオロフェノキシメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸

TLC: Rf 0.54 (クロロホルム:メタノール: 酢酸=90:10:1);
NMR (CDCl₃): δ 1.96 (m, 1 H) 2.38 (m, 2 H) 2.69 (m, 1 H) 3.29 (m, 1 H) 3.55 (m, 1 H) 3.78 (m, 1 H) 4.00 (m, 2 H) 4.17 (m, 1 H) 4.33 (dd, J=10.20, 2.80 Hz, 1 H) 6.58 (m, 2 H) 8.09 (s, 1 H)。

実施例14(10)

(15 α , 13E) -15-ヒドロキシ-5- (4-カルボキシチアゾール -2-イル) -9-オキソー18-フェノキシー1, 2, 3, 4, 19, 2 0-ヘキサノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン TLC: Rf 0.59 (クロロホルム: メタノール=4: 1); NMR (CDCl₃): δ 8.07 (s, 1H), 7.31-7.25 (m, 2H), 6.97-6.87 (m, 3H), 5.82 (dd, J=15.0, 5.1 Hz, 1H), 5.59 (dd, J=15.0, 8.4 Hz, 1H), 4.30-4.24 (m, 1H), 4.18-4.12 (m, 1H), 4.00 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.86-3.74 (m, 1H), 3.56-3.27 (m, 5H), 2.53-2.18 (m, 1H), 4.00 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.86-3.74 (m, 1H), 3.56-3.27 (m, 5H), 2.53-2.18 (m, 1H), 4.00 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.86-3.74 (m, 1H), 3.56-3.27 (m, 5H), 2.53-2.18 (m, 1H), 4.00 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.86-3.74 (m, 1H), 3.56-3.27 (m, 5H), 2.53-2.18 (m, 1H), 4.00 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.86-3.74 (m, 1H), 3.56-3.27 (m, 5H), 2.53-2.18 (m, 1H), 4.00 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.86-3.74 (m, 1H), 3.56-3.27 (m, 5H), 2.53-2.18 (m, 1H), 4.00 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.86-3.74 (m, 1H), 3.56-3.27 (m, 5H), 2.53-2.18 (m, 1H), 4.00 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.86-3.74 (m, 1H), 3.56-3.27 (m, 5H), 2.53-2.18 (m, 1H), 4.00 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.86-3.74 (m, 1H), 3.56-3.27 (m, 5H), 2.53-2.18 (m, 1H), 4.00 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.86-3.74 (m, 1H), 3.56-3.27 (m, 5H), 2.53-2.18 (m, 1H), 4.00 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.86-3.74 (m, 1H), 3.56-3.27 (m, 5H), 2.53-2.18 (m, 1H), 4.00 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.86-3.74 (m, 1H), 4.00 (t, J=5.7 Hz, 2H), 4.00 (t, J=5.7 Hz

実施例14(11)

3H), 2.10-1.76 (m, 5H).

 (15α, 13E) -15-ヒドロキシ-5-(4-カルボキシチアゾール -2-イル) -9-オキソ-17-フェノキシ-1, 2, 3, 4, 18, 1
 9, 20-ヘプタノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン TLC: Rf 0.38 (クロロホルム: メタノール: 酢酸=9:1:0.1); NMR (CDCl₃): δ 8.08 (s, 1H), 7.31-7.26 (m, 2H), 6.98-6.88(m, 3H), 5.86 (dd, J = 15.3, 5.7 Hz, 1H), 5.64 (dd, J = 15.3, 8.4 Hz, 1H), 4.53-4.48 (m, 1H), 4.19-4.07 (m, 3H), 3.81-3.74 (m, 1H), 3.50-3.30 (m, 3H), 2.4 6-2.19 (m, 3H), 2.04-1.99 (m, 1H), 1.79-1.73 (m, 1H), 1.30-1.24 (m, 1H), 0.93-0.83 (m, 1H)_o

5

実施例14(12)

2-(2-(2R)-2-(3,5-ジクロロフェニルチオメチル)-5 -オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4- カルボン酸

TLC: Rf 0.56 (クロロホルム:メタノール: 酢酸=90:10:1);
NMR (CDCl₃): δ 1.94 (m, 1 H) 2.32 (m, 2 H) 2.54 (ddd, J=18.30, 10.50, 6.00 Hz, 1 H) 3.17 (dd, J=12.90, 6.90 Hz, 1 H) 3.40 (m, 4 H) 3.96 (m, 2 H) 7.18 (t, J=1.80 Hz, 1 H) 7.21 (d, J=1.80 Hz, 2 H) 8.11 (s, 1 H)。

15 実施例14(13)

20

TLC: Rf 0.26 (クロロホルム: メタノール: 酢酸=9:1:0.1);
NMR (CDCl₃): δ 8.03 (s, 1H), 7.81-7.74 (m, 4H), 7.58 (s, 1H), 7.47-7.39 (m, 2H), 7.31-7.28 (m, 1H), 5.76 (dd, J = 15.3, 5.4 Hz, 1H), 5.52 (dd, J = 15.3, 8.1 Hz, 1H),

4.22-4.07 (m, 4H), 3.79-3.72 (m, 1H), 3.45-3. 25 (m, 3H), 2.79 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.44-2.18 (m, 3H), 1.84-1.55 (m, 5H)_o

実施例14(14)

5 (15α, 13E) -15-ヒドロキシ-5-(4-カルボキシチアゾール -2-イル) -9-オキソ-19-(ナフタレン-2-イル) -1, 2, 3, 4, 20-ペンタノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン TLC: Rf 0.22 (クロロホルム:メタノール:酢酸=9:1:0.1); NMR (CDCl₃): δ 8.07 (s, 1H), 7.81-7.74 (m, 3H), 7.59 (s, 1H), 7.47-7.39 (m, 2H), 7.33-7.28 (m, 1H), 5.74 (dd, J = 15.3, 6.0 Hz, 1H), 5.49 (dd, J = 15.9, 9.0 Hz, 1H), 4.16-4.07 (m, 4H), 3.79-3.72 (m, 1H), 3.45-3. 25 (m, 5H), 2.79-2.74 (m, 2H), 2.44-2.18 (m, 3H), 1.84-1.55 (m, 5H)。

実施例14(15)

(15α, 13E, 18E) -15-ヒドロキシ-5- (4-カルボキシチアゾール-2-イル) -9-オキソ-19- (ナフタレン-2-イル) -1,
 2, 3, 4, 19, 20-ヘキサノル-5-チア-8-アザプロスト-13,
 18-ジエン

TLC: Rf 0.22 (クロロホルム:メタノール: 酢酸=9:1:0.1);

NMR (CDCl₃): δ 8.06 (s, 1H), 7.78-7.74 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.55 (dd, J = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 7.46-7.39 (m, 2H), 6.55 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 6.36-6.27 (m, 1H), 5.84 (dd, J = 15.3, 5.4 Hz, 1H), 5.59 (dd, J = 15.0, 9.6 Hz, 1H), 4.30-4.12 (m, 2H), 3.86-3.71 (m, 4H), 3.47-3. 32 (m, 3H), 2.47-2.18 (m, 4H), 1.79-1.69 (m, 3H)_o

25 実施例14(16)2-(2-((2R)-2-ベンジルオキシメチル-5-オキソピロリジン



-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

TLC: Rf 0.36 (塩化メチレン: メタノール=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 8.06 (s, 1H), 7.40-7.24 (m, 5H), 4.53 (s, 2H), 3.85-3.82 (m, 2H), 3.75-3.56 (m, 2H), 3.52-3.34 (m, 2H), 3.24 (m, 1H), 2.57-2.25 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 1.78 (m, 1H)₀

実施例14(17)

2-(2-((2R)-2-(3-ジメチルアミノフェノキシメチル)-5 -オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-

10 カルボン酸

5

15

20

25

TLC:Rf0.44 (クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1);
NMR (CDCl₃): δ 1.95 (m, 1 H) 2.24 (m, 1 H) 2.42 (ddd, J=17.00, 10.20, 5.70 Hz, 1 H) 2.60 (ddd, J=17.00, 10.20, 6.60 Hz, 1 H) 2.94 (s, 6 H) 3.28 (ddd, J=13.20, 10.40, 5.20 Hz, 1 H) 3.52 (ddd, J=13.20, 10.40, 5.20 Hz, 1 H) 3.92 (m, 4 H) 4.18 (dd, J=9.90, 3.00 Hz, 1 H) 4.79 (br. s., 1 H) 6.26 (m, 2 H) 6.41 (m, 1 H) 7.14 (t, J=8.40 Hz, 1 H) 8.07 (s, 1 H)。

実施例14(18)

3-((2R)-2-(3,5-ジクロロフェノキシメチル)-5-オキソピロリジン<math>-1-イルメチル)フェノキシ酢酸

TLC: Rf 0.31 (クロロホルム: メタノール: 酢酸=90:10:1);
NMR (CDCl₃): δ 1.97 (m, 1 H) 2.23 (m, 1 H) 2.52 (m, 1 H) 2.68 (m, 1 H) 3.88 (m, 3 H) 4.26 (d, J=15.11 Hz, 1 H) 4.59 (s, 2 H) 4.78 (d, J=15.11 Hz, 1 H) 6.67 (d, J=1.65 Hz, 2 H) 6.82 (m, 3 H) 6.96 (t, J=1.65 Hz, 1 H) 7.19 (t, J=7.83 Hz, 1 H)。

実施例14(19)

(2E) - 3 - (3 - ((2R) - 2 - (3, 5 - ジクロロフェノキシメチル) - 5 - オキソピロリジン<math>-1 - 1 - イルメチル) フェニル) -2 -プロペン酸

TLC: Rf 0.46 (クロロホルム:メタノール: 酢酸=90:10:1);

5 NMR (CDCl₃): δ 1.98 (m, 1 H) 2.25 (m, 1 H) 2.52 (m, 1 H) 2.69 (m, 1 H) 3.86 (m, 3 H) 4.41 (d, J=15.38 Hz, 1 H) 4.76 (d, J=15.38 Hz, 1 H) 6.42 (d, J=16.21 Hz, 1 H) 6.63 (d, J=1.79 Hz, 2 H) 6.96 (t, J=1.79 Hz, 1 H) 7.31 (m, 2 H) 7.42 (m, 2 H) 7.69 (d, J=16.21 Hz, 1 H)_o

10 実施例14(20)

3-(3-((2R)-2-(3,5-ジクロロフェノキシメチル)-5-オキソピロリジン-1-イルメチル)フェニル)プロパン酸 TLC:Rf 0.64(酢酸エチル:メタノール=9:1):

NMR (CDCl₃): δ 1.97 (m, 1 H) 2.22 (m, 1 H) 2.48 (m, 1 H) 2.65 (m, 3 H) 2.89 (t, 15 J=7.51 Hz, 2 H) 3.87 (m, 3 H) 4.26 (d, J=15.01 Hz, 1 H) 4.79 (d, J=15.01 Hz, 1 H) 6.66 (d, J=1. 83 Hz, 2 H) 6.97 (t, J=1.83 Hz, 1 H) 7.09 (m, 3 H) 7.20 (m, 1 H)_o

実施例14(21)

5-(3-((2R)-2-(3, 5-ジクロロフェノキシメチル)-5-20 オキソピロリジン-1-イル)プロピル)チオフェン-2-カルボン酸 TLC: Rf 0.23 (塩化メチレン:メタノール=15:1); NMR (CDCl₃): δ 7.69 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.00 (t, J=1.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J=3.6 Hz, 1H), 6.75 (d, J=1.8 Hz, 2H), 4.06-3.86 (m, 2H), 3.69 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.88 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.54 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.10-1.78 (m, 4H)。

実施例14 (22)

25



4- (2- ((2R) -2- (3, 5-ジクロロフェノキシメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチル) 安息香酸

TLC: Rf 0.34 (塩化メチレン: メタノール=15:1);

NMR (CDCl₃): δ 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.00 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 3.98-3.72 (m, 4H), 3.37 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.1 6 (m, 1H), 1.86 (m, 1H).

実施例14(23)

2-(2-((2R)-5-オキソ-2-(ピリジン-2-イルオキシメチ 10 ル)ピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-カル ボン酸

TLC: Rf 0.24 (塩化メチレン: メタノール: 酢酸=90:10:0.3);
NMR (CDCl₃): δ 2.03 (m, 1 H) 2.24 (m, 1 H) 2.41 (m, 1 H) 2.58 (m, 1 H) 3.28 (m, 1 H) 3.41 (m, 1 H) 3.75 (m, 2 H) 4.05 (m, 1 H) 4.28 (dd, J=11.50, 4.40 Hz, 1 H) 4.75
(m, 1 H) 6.75 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 6.92 (m, 1 H) 7.61 (m, 1 H) 8.08 (s, 1 H) 8.10 (m, 1 H)_o

実施例14(24)

25

2-(2-((2R) - 5-オキソ-2-(キノリン-5-イルオキシメチ20 ル)ピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3ーチアゾール-4-カルボン酸

TLC: Rf 0.16 (クロロホルム: メタノール=9:1);

NMR (DMSO-D6): δ 8.68 (dd, J = 4.2, 1.2 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.69-7.53 (m, 2H), 7.50 (dd, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.30-4.12 (m, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.50-3.10 (m, 3H), 2.55-2.38 (m, 1H), 2.35-2.05 (m, 2H), 1.98 (m, 1 H).

実施例14(25)

2-(2-(2R)-5-xキソー2-(*)リンー6-4ルオキシメチル) ピロリジンー1-4ル) エチルチオ) -1, 3-4アゾールー4-カル

5 ボン酸

TLC: Rf 0.16 (クロロホルム: メタノール=9:1);

NMR (DMSO-D6): δ 8.71 (dd, J = 4.5, 1.5 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.43 (dd, J = 8.4, 4.5 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 4.54 (brs, 1H), 4.18-4.06 (m, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.50-3.10 (m, 3H), 2.60-2.30 (m, 1H), 2.30-2.02 (m, 2H), 1.93 (m, 1H)_o

実施例14(26)

15 ボン酸

10

TLC: Rf 0.08 (クロロホルム: メタノール=9:1);

NMR (DMSO-D6): δ 8.84 (dd, J = 4.5, 2.1 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.27 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.56-7.44 (m, 3H), 7.23 (dd, J = 6.6, 2.1 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.27-4.13 (m, 2H), 3.86 (m, 1H), 3.65-3.20 (m, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.30-2.05 (m, 2H), 1.95 (m, 1H)_o

実施例14(27)

2-(2-((2R)-5-オキソ-2-(2-フェニルエトキシメチル) ピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン

25 酸

20

TLC: Rf 0.23 (クロロホルム: メタノール=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 8.08 (s, 1H), 7.33-7.24 (m, 2H), 7.23-7.14 (m, 3H), 3.86-3.51 (m, 4H), 3.69 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.44 (dd, J = 9.9, 5.7 Hz, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 2.86 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.52-2.24 (m, 2H), 2.11 (m, 1H), 1.71 (m, 1H)_o

5 実施例14(28)

TLC: Rf 0.23 (クロロホルム: メタノール=9:1);

10 NMR (CDCl₃): δ 8.08 (s, 1H), 7.33-7.24 (m, 2H), 7.23-7.13 (m, 3H), 3.91-3.79 (m, 2H), 3.72 (m, 1H), 3.59-3.38 (m, 5H), 3.31 (m, 1H), 2.70-2.61 (m, 2H), 2.56-2.28 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 1.96-1.70 (m, 3H)_o

実施例14(29)

15 (15α, 13E) -15-ヒドロキシ-9-オキソ-3, 7-(1, 3-インターフェニレン) -3-チア-20-エチル-4, 5, 6-トリノルー 8-アザプロスト-13-エン酸

TLC: Rf 0.28 (クロロホルム: メタノール=6:1):

NMR (CDCl₃): δ 0.88 (m, 3 H) 1.26 (m, 10 H) 1.53 (m, 2 H) 1.76 (m, 1 H) 2.20 (m, 1 H) 2.44 (m, 2 H) 3.59 (s, 2 H) 3.90 (m, 1 H) 3.97 (d, J=14.65 Hz, 1 H) 4.14 (m, 1 H) 4.78 (d, J=14.65 Hz, 1 H) 5.43 (ddd, J=15.60, 8.56, 1.19 Hz, 1 H) 5.65 (dd, J=15.60, 5.40 Hz, 1 H) 7.07 (d, J=8.06 Hz, 1 H) 7.23 (m, 2 H) 7.32 (m, 1 H)₆

実施例14(30)

25 2-(2-((2R)-5-オキソ-2-(ピリジン-4-イルオキシメチル) ピロリジン-1-イル) エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-カル

ボン酸

5

TLC: Rf 0.32 (塩化メチレン: メタノール: 水=80:20:1);

NMR (DMSO-D6): δ 1.86 (m, 1 H) 2.30 (m, 3 H) 3.36 (m, 3 H) 3.77 (m, 1 H) 4.11 (m, 2 H) 4.37 (m, 1 H) 6.96 (d, J=6.00 Hz, 2 H) 8.36 (m, 3 H) 13.09 (br. s., 1 H).

実施例14(31)

TLC: Rf 0.47 (塩化メチレン: メタノール= 5:1);
NMR (CDCl₃): δ 1.83 (m, 3 H) 2.34 (m, 4 H) 2.67 (m, 2 H) 3.33 (m, 2 H) 3.46 (m, 1 H) 3.83 (m, 1 H) 4.15 (m, 2 H) 5.58 (ddd, J=15.33, 8.65, 1.28 Hz, 1 H) 5.81 (dd, J=15.30, 5.40 Hz, 1 H) 7.25 (m, 5 H) 8.07 (s, 1 H)。

15 実施例14(32)

2-(2-(2R)-5-オキソー2-(2-トリフルオロメトキシフェノキシメチル)ピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

TLC: Rf 0.38 (クロロホルム:メタノール: 酢酸=90:10:1);

20 NMR (CDCl₃): δ 1.94 (m, 1 H) 2.28 (m, 1 H) 2.44 (m, 1 H) 2.61 (m, 1 H) 3.32 (m, 1 H) 3.50 (m, 1 H) 3.75 (m, 1 H) 4.01 (m, 2 H) 4.14 (m, 1 H) 4.25 (dd, J=9.90, 3.00 Hz, 1 H) 7.00 (m, 2 H) 7.26 (m, 2 H) 8.08 (s, 1 H)_o

実施例14(33)

25 2-(2-((2R)-5-3+y-2-(4-1)) アンファン (2-(2R)-5-3+y-2-(4-1)) アンファン (2-(2R)-5-3+y-2-(4-1)) アンファン (2-(2R)-5-3+y-2-(4-1)) アンファン (3-4-1) アンファン (3-4) アンファン (3-4) アンファン (3-4) アンファン (3-4) アンファン (3-4) アンファン (3-4) アンファン (3-4)



ー4ーカルボン酸

TLC: Rf 0.43 (クロロホルム:メタノール: 酢酸=90:10:1);
NMR (CDCl₃): δ 1.97 (m, 1 H) 2.27 (m, 1 H) 2.44 (m, 1 H) 2.60 (m, 1 H) 3.29 (m, 1 H) 3.49 (m, 1 H) 3.73 (m, 1 H) 3.96 (m, 2 H) 4.09 (m, 1 H) 4.18 (dd, J=9.90, 3.30)

5 Hz. 1 H) 6.88 (d, J=9.10 Hz, 2 H) 7.16 (d, J=9.10 Hz, 2 H) 8.09 (s, 1 H).

実施例14(34)

2-(2-((2R)-2-(3-(t-ブチル)) フェノキシメチル) -5 -オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) <math>-1, 3-チアゾール-4-

10 カルボン酸

TLC: Rf 0.48 (クロロホルム:メタノール: 酢酸=90:10:1);
NMR (CDCl₃): δ 1.31 (s, 9 H) 1.97 (m, 1 H) 2.25 (m, 1 H) 2.43 (m, 1 H) 2.61 (m, 1 H) 3.29 (m, 1 H) 3.52 (m, 1 H) 3.78 (m, 1 H) 3.96 (m, 2 H) 4.08 (m, 1 H) 4.18 (dd, J=9.30, 3.00 Hz, 1 H) 6.69 (dd, J=7.70, 2.40 Hz, 1 H) 6.90 (m, 1 H) 7.04 (m, 1 H) 7.22 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 8.08 (s, 1 H)。

実施例14(35)

20 酸

15

TLC: Rf 0.43 (クロロホルム:メタノール: 酢酸=90:10:1);
NMR (CDCl₃): δ 1.97 (m, 1 H) 2.25 (m, 1 H) 2.43 (m, 1 H) 2.60 (m, 1 H) 3.29 (m, 1 H) 3.49 (m, 1 H) 3.71 (m, 1 H) 3.94 (m, 2 H) 4.08 (m, 1 H) 4.20 (dd, J=9.90, 3.00 Hz, 1 H) 6.82 (d, J=9.10 Hz, 2 H) 7.24 (d, J=9.10 Hz, 2 H) 8.09 (s, 1 H)。

25

実施例14(36)

TLC: Rf 0.40 (クロロホルム:メタノール: 酢酸=90:10:1);

5 NMR (CDCl₃): δ 1.91 (m, 1 H) 2.29 (m, 1 H) 2.33 (s, 3 H) 2.45 (m, 1 H) 2.66 (m, 1 H) 3.30 (m, 1 H) 3.58 (m, 1 H) 3.86 (m, 1 H) 4.02 (m, 2 H) 4.18 (m, 2 H) 6.74 (m, 2 H) 7.24 (d, J=8.10 Hz, 1 H) 8.07 (s, 1 H)_o

実施例14(37)

10 2-(2-((2R)-2-(3-クロロ-5-メトキシフェノキシメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ)-1, 3-チアゾールー 4-カルボン酸

TLC: Rf 0.43 (クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.95 (m, 1 H) 2.25 (m, 1 H) 2.43 (m, 1 H) 2.59 (m, 1 H) 3.27 (m, 1 H) 3.49 (m, 1 H) 3.72 (m, 1 H) 3.77 (s, 3 H) 3.92 (m, 2 H) 4.06 (m, 1 H) 4.18 (dd, J=9.90, 3.00 Hz, 1 H) 6.32 (t, J=2.00 Hz, 1 H) 6.50 (t, J=2.00 Hz, 1 H) 6.54 (t, J=2.00 Hz, 1 H) 8.09 (s, 1 H)_o

実施例14(38)

15

25

20 2-(2-((2R)-2-(2-rセチル-4-クロロ-5-メチルフェ ノキシメチル) <math>-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3 -チアゾール-4-カルボン酸

TLC: Rf 0.48 (クロロホルム:メタノール: 酢酸=90:10:1);

NMR (CDCl₃): δ 2.02 (m, 1 H) 2.38 (s, 3 H) 2.43 (m, 3 H) 2.54 (s, 3 H) 3.32 (m, 1 H) 3.48 (m, 1 H) 3.69 (m, 1 H) 3.99 (m, 1 H) 4.15 (m, 2 H) 4.27 (m, 1 H) 6.86 (s, 1

H) 7.68 (s, 1 H) 8.08 (s, 1 H).

実施例14(39)

5 ン酸

TLC: Rf 0.14 (塩化メチレン: メタノール=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.93 (m, 1 H) 2.22 (m, 1 H) 2.42 (m, 1 H) 2.58 (m, 1 H) 3.27 (m, 1 H) 3.48 (m, 1 H) 3.75 (m, 4 H) 3.96 (m, 2 H) 4.13 (m, 2 H) 6.48 (m, 3 H) 7.17 (t, J=8.24 Hz, 1 H) 8.06 (s, 1 H)_o

10

実施例14(40)

2-(2-((2R)-2-(3-x)+2) - 2-(2-(2R)-2-(3-x)+2) - 2-(2-(2R)-2-(3-x)+2) - 2-(3-x) - 2-

TLC: Rf 0.13(塩化メチレン: メタノール=9:1);
NMR (CDCl₃): δ 1.34 (t, J=7.14 Hz, 3 H) 1.88 (m, 1 H) 2.19 (d, J=6.96 Hz, 1 H)
2.36 (m, 1 H) 2.50 (dd, J=10.07, 6.77 Hz, 1 H) 3.21 (m, 1 H) 3.44 (m, 1 H) 3.92 (m,
7 H) 6.38 (m, 2 H) 6.47 (dd, J=8.06, 2.20 Hz, 1 H) 7.11 (t, J=8.24 Hz, 1 H) 8.02 (s, 1

H).

20

実施例14(41)

2-(2-((2R)-2-(3-ジフルオロメトキシフェノキシメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾールー4-カルボン酸

25 TLC: Rf 0.08(塩化メチレン: メタノール= 9:1);
NMR (CDCl₃): δ 2.03 (m, 1 H) 2.24 (m, 1 H) 2.42 (s, 1 H) 2.58 (s, 1 H) 3.26 (m,

1 H) 3.48 (m, 1 H) 3.71 (m, 1 H) 4.07 (m, 4 H) 6.60 (m, 4 H) 7.25 (m, 1 H) 8.07 (s, 1 H)_o

実施例14(42)

5 2-(2-((2R)-5-オキソ-2-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェノキシメチル)ピロリジン-1-イル)エチルチオ)
 -1,3-チアゾール-4-カルボン酸

TLC: Rf 0.11 (塩化メチレン: メタノール=9:1):

NMR (CDCl₃): δ 2.00 (m, 1 H) 2.42 (m, 3 H) 3.28 (m, 1 H) 3.48 (m, 1 H) 3.71 (s, 1 H) 4.00 (m, 3 H) 4.22 (dd, J=9.79, 3.02 Hz, 1 H) 5.89 (m, 1 H) 6.81 (m, 3 H) 7.27 (m, 1 H) 8.08 (s, 1 H)_o

実施例14(43)

(15α, 13E) -15-ヒドロキシ-5- (4-カルボキシチアゾール
 15 -2-イル) -9-オキソ-17- (3, 4-ジクロロフェニル) -1, 2,
 3, 4, 18, 19, 20-ヘプタノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

TLC: Rf 0.38 (クロロホルム:メタノール: 酢酸=50:10:1);
NMR (CD₃OD): δ 1.74 (m, 3H), 2.29 (m, 3H), 2.64 (m, 2H), 3.36 (m, 3H), 3.78
20 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 5.52 (m, 1H), 5.80 (m, 1H), 7.10 (dd, J = 8.06, 2.20 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 2.20 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.06 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H)。

実施例14(44)

2-(2-((2R)-2-(3-アミノフェノキシメチル)-5-オキソ 25 ピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-カルボン 酸



TLC: Rf 0.16(塩化メチレン: メタノール: 酢酸=18:2:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.90 (m, 1 H) 2.16 (m, 1 H) 2.35 (m, 1 H) 2.51 (m, 1 H) 3.20 (m, 1 H) 3.44 (m, 1 H) 3.89 (m, 7 H) 6.23 (m, 3 H) 6.99 (t, J=8.06 Hz, 1 H) 7.99 (s, 1 H)_o

5 実施例14(45)

TLC: Rf 0.09(塩化メチレン:メタノール:酢酸=9:1:0.1);

10 NMR (CDCl₃): δ 1.93 (m, 1 H) 2.23 (m, 1 H) 2.41 (m, 1 H) 2.57 (m, 1 H) 2.82 (s, 3 H) 3.25 (m, 1 H) 3.50 (m, 1 H) 3.96 (m, 6 H) 6.14 (t, J=2.29 Hz, 1 H) 6.25 (m, 2 H) 7.08 (t, J=8.06 Hz, 1 H) 8.06 (s, 1 H)_o

実施例14(46)

15 2-(2-((2R)-2-(3-アミノ-2-メチルフェノキシメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ)-1, 3-チアゾールー4-カルボン酸

TLC: Rf 0.15 (塩化メチレン: メタノール: 酢酸 = 9:1:0.1);

NMR (CDCl₃): δ 1.98 (m, 4 H) 2.27 (m, 1 H) 2.44 (m, 1 H) 2.60 (m, 1 H) 3.23 (m, 1 H) 3.51 (m, 1 H) 4.00 (m, 7 H) 6.28 (d, J=8.06 Hz, 1 H) 6.38 (d, J=8.06 Hz, 1 H) 6.96 (t, J=7.87 Hz, 1 H) 8.06 (s, 1 H)_o

実施例14(47)

2-(2-((2R)-2-(3-アミノ-4-メチルフェノキシメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾールー

4-カルボン酸

25



TLC: Rf 0.20 (塩化メチレン: メタノール: 酢酸=9:1:0.1);
NMR (CDCl₃): δ 1.92 (m, 1 H) 2.09 (s, 3 H) 2.22 (m, 1 H) 2.40 (m, 1 H) 2.55 (m, 1 H) 3.24 (m, 1 H) 3.49 (m, 1 H) 3.97 (m, 7 H) 6.22 (m, 2 H) 6.93 (d, J=7.87 Hz, 1

5

実施例14(48)

H) 8.06 (s, 1 H).

 $(15\alpha, 13E) - 15 - ヒドロキシ-5 - (4 - カルボキシチアゾール - 2 - イル) - 9 - オキソー17 - (ナフタレンー2 - イル) - 1, 2, 3, 4, 18, 19, 20 - ヘプタノル-5 - チアー8 - アザプロストー13 -$

10 エン

TLC: Rf 0.39 (クロロホルム: メタノール: 酢酸= 5 0: 1 0: 1); NMR (CD₃OD): δ 2.02 (m, 7H), 2.82 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 3.72 (m, 1H), 4.13 (m, 2H), 5.47 (m, 1H), 5.78 (m, 1H), 7.36 (m, 4H), 7.60 (m, 1H), 7.78 (m, 3H)。

15 実施例14(49)

2-(2-(2R)-2-(3-Pミノメチルフェノキシメチル)-5- オキソピロリジン-1- イル) エチルチオ)-1, 3- チアゾール-4- カルボン酸

TLC: Rf 0.02(塩化メチレン: メタノール=9:1);

20 NMR (DMSO-D6): δ 1.93 (m, 1 H) 2.36 (m, 3 H) 3.34 (m, 7 H) 3.97 (s, 2 H) 4.13 (d, J=2.93 Hz, 1 H) 4.60 (dd, J=10.44, 3.48 Hz, 1 H) 6.84 (dd, J=8.24, 2.38 Hz, 1 H) 6.92 (d, J=7.32 Hz, 1 H) 7.21 (m, 1 H) 7.60 (s, 1 H) 7.72 (s, 1 H).

実施例14(50)

25 2-(2-((2R)-2-(3-ジメチルアミノメチルフェノキシメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾールー



4-カルボン酸

TLC: Rf 0.17 (塩化メチレン: メタノール=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 2.04 (m, 1 H) 2.33 (m, 3 H) 2.67 (s, 6 H) 3.07 (m, 1 H) 3.68 (m, 5 H) 4.09 (m, 1 H) 4.29 (m, 2 H) 6.75 (d, J=7.32 Hz, 1 H) 6.88 (dd, J=7.87, 2.01 Hz, 1 H) 7.18 (m, 1 H) 7.53 (s, 1 H) 7.81 (s, 1 H)₀

実施例14(51)

2-(2-((2R)-2-(3,5-i)2) 5-i2 -(2-(2R)-2-(3,5-i)2) -(2-(2R)-2-(2R)-2-(2R)-2-(2R)-2-(2R)-2-(2R)

10 ーカルボン酸

5

TLC: Rf 0.09 (塩化メチレン: メタノール=9:1);

NMR (DMSO-D6): δ 1.74 (m, 1 H) 1.97 (m, 1 H) 2.20 (m, 2 H) 3.43 (m, 4 H) 3.75 (m, 3 H) 4.53 (s, 2 H) 7.34 (s, 2 H) 7.50 (s, 1 H) 7.88 (s, 1 H).

15 実施例14(52)

2-(2-(2S)-2-(2-(3,5-ジクロロフェニル) エチル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

TLC: Rf 0.44 (塩化メチレン: メタノール: 酢酸=9:1:0.1);

NMR (CDCl₃): δ 1.68 (m, 2 H) 2.29 (m, 6 H) 3.32 (m, 3 H) 3.63 (m, 1 H) 3.90 (m, 1 H) 7.01 (d, J=2.20 Hz, 2 H) 7.16 (t, J=2.01 Hz, 1 H) 8.03 (s, 1 H).

参考例12

(5R) -5- (tープチルジメチルシリルオキシメチル) ピロリジン-2

25 ーオン

アルゴン雰囲気下、(5R)-5-ヒドロキシメチルピロリジン-2-オ



ン $(15.0\,\mathrm{g})$ のジメチルホルムアミド $(1\,3\,0\,\mathrm{m\,L})$ 溶液にイミダゾール $(10.6\,\mathrm{g})$ および t ーブチルジメチルシリルクロライド $(20.5\,\mathrm{g})$ を加え、室温で 3 時間撹拌した。反応溶液を氷中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮し、下記物性を有する標題化合物 $(33.0\,\mathrm{g})$ を得た。

TLC: Rf 0.71 (塩化メチレン: メタノール=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 0.06 (s, 6 H) 0.89 (s, 9 H) 1.73 (m, 1 H) 2.17 (m, 1 H) 2.35 (m, 2 H) 3.44 (dd, J=10.20, 7.80 Hz, 1 H) 3.63 (dd, J=10.20, 3.90 Hz, 1 H) 3.76 (m, 1 H) 5.76 (br. s., 1 H)_o

10

15

20

25

5

参考例13

((2R)-2-(t-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-5-オキソ ピロリジン-1-イル) 酢酸・エチルエステル

アルゴン雰囲気下、参考例12で製造した化合物(33.0g)の無水テトラヒドロフラン(300mL)溶液に、氷冷下でtープトキシカリウム(16.0g)を加え、10分間撹拌した。反応溶液に、プロモ酢酸エチル(15.9mL)を滴下し、室温で終夜撹拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、下記物性を有する標題化合物(41.0g)を得

TLC: Rf 0.73 (酢酸エチル)。

参考例14

た。

(5R) -1- (2-ヒドロキシエチル) -5- (t-ブチルジメチルシリルオキシメチル) ピロリジン-2-オン

アルゴン雰囲気下、参考例13で製造した化合物(41.0g)のテトラヒドロ

フラン・エタノール(9:1,300mL)溶液に水素化ホウ素ナトリウム (14.7g)を加え、室温で6時間撹拌した。反応溶液を氷-飽和塩化アンモニウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、下記物性を有する標題化合物(36.7g)を得た。

TLC: Rf 0.29 (酢酸エチル)。

参考例15

5

15

2-((2R)-2-(t-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-5-オ 10 キソピロリジン-1-イル) エチル・メタンスルホネート

アルゴン雰囲気下、参考例14で製造した化合物(36.7g)およびトリエチルアミン(27.1mL)の塩化メチレン(250mL)溶液に、メタンスルホニルクロライド(11.1mL)を氷冷下で滴下し、1時間撹拌した。反応溶液に水を加え、塩化メチレンで抽出した。得られた有機層を塩酸水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、下記物性を有する標題化合物(45.6g)を得た。

TLC: Rf 0.53 (酢酸エチル)。

参考例16

20 S-(2-((2R)-2-(t-)) T-) S-(2-((2R)-2-)) S-(2-(2R)-2-) S-(2R) S-(2R)

アルゴン雰囲気下、参考例15で製造した化合物(45.6g)のジメチルホルムアミド(130mL)溶液に、チオ酢酸カリウム(14.8g)を加え、室温で一晩撹拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機

25 層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、 下記物性を有する標題化合物(39.9g)を得た。



TLC: Rf 0.26 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=1:1)。

参考例17

5

10

2-(2-((2R)-2-(t-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1,3-チアゾール-4-カルボン酸・エチルエステル

アルゴン雰囲気下、参考例16で製造した化合物(39.9g)、2-ブロモー1,3-チアゾール-4-カルボン酸・エチルエステル(30.7g)およびトリブチルホスフィン(2.63g)のエタノール(260mL)溶液に炭酸カリウム(26.9g)を氷冷下で加え、室温で一晩撹拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、(57.0g)を得た。

TLC: Rf 0.26 (n - ヘキサン: 酢酸エチル=1:1)。

15 参考例18

2- (2- ((2R) -2- (t-ブチルジメチルシリルオキシメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸・ブチルエステル

参考例17で製造した化合物(57.0g)のブタノール(260mL)溶液に、 炭酸カリウム(17.9g)を加え、80℃で4時間撹拌した。この反応溶液を冷 却後、ろ過し、濃縮して得られた残渣を酢酸エチルに溶解した。この溶液を 水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、下記 物性を有する標題化合物(64.1g)を得た。

TLC: Rf 0.39 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=1:1)。

25

20

参考例19



2-(2-(2R)-2-Eドロキシメチル-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸・ブチルエステル

参考例18で製造した化合物(64.1g)のテトラヒドロフラン(130mL)溶液にテトラブチルアンモニウムフルオライド(1.0mo1/L)のテトラヒドロフラン溶液(130mL)を加え、室温で一晩撹拌した。この反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルーへキサン)で精製して、下記物性を有する標題化合物(24.0g)を得た。

TLC: Rf 0.19 (酢酸エチル);

NMR (CDCl₃): δ 0.97 (t, J=7.30 Hz, 3 H) 1.45 (m, 2 H) 1.74 (m, 2 H) 1.90 (m, 1 H) 2.13 (m, 1 H) 2.40 (m, 2 H) 3.32 (t, J=5.50 Hz, 1 H) 3.43 (m, 1 H) 3.56 (m, 1 H) 3.80 (m, 5 H) 4.33 (t, J=6.70 Hz, 2 H) 7.99 (s, 1 H)_o

15

10

5

参考例20

2-(2-((2R) -2-ホルミル-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸・プチルエステル アルゴン雰囲気下、参考例19で製造した化合物(205mg)、トリエ 5ルアミン(0.48mL)の酢酸エチル(4mL)溶液にジメチルスルホキシド (2mL)、三酸化硫黄・ピリジン錯体(273mg)を10℃で加え、1 0~20℃で2時間撹拌した。この反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出 した。得られた有機層を塩酸水溶液、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マ グネシウムで乾燥し、濃縮して、下記物性を有する標題化合物(219mg) を得た。

TLC: Rf 0.26 (酢酸エチル);



NMR (CDCl₃): δ 0.98 (t, J=7.60 Hz, 3 H) 1.58 (m, 5 H) 2.25 (m, 3 H) 3.43 (m, 2 H) 4.03 (m, 2 H) 4.32 (t, J=6.70 Hz, 2 H) 4.64 (m, 1 H) 8.00 (s, 1 H) 9.69 (d, J=1.10 Hz, 1 H).

5 実施例15

 $2-(2-(2R)-2-\alpha プチルアミノメチル-5-オキソピロリジン$ -1-(4) エチルチオ) -1, 3-(4) チアゾールー4-(4) カルボン酸・ブチルエステル

アルゴン雰囲気下、参考例20で製造した化合物(120mg)の塩化メチレン(3mL)溶液に、n-ヘプチルアミン(98μL)を加え、室温で1時間撹拌した。反応溶液に、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(140mg)を加え、室温で2時間撹拌した。反応混合物に、飽和重曹水を加え、塩化メチレンで抽出した。抽出物を、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=9:1)で精製し、下記物性を有する本発明化合物(119mg)を得た。

TLC: Rf 0.14(酢酸エチル: メタノール=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 0.88 (t, J=6.90 Hz, 3 H) 0.97 (t, J=7.40 Hz, 3 H) 1.26 (m, 8 H) 20 1.43 (m, 4 H) 1.74 (m, 2 H) 1.89 (m, 1 H) 2.12 (m, 1 H) 2.30 (ddd, J=16.90, 9.90, 5.60 Hz, 1 H) 2.45 (ddd, J=17.20, 10.00, 7.20 Hz, 1 H) 2.57 (m, 2 H) 2.78 (m, 2 H)



3.47 (m, 3 H) 3.87 (m, 2 H) 4.33 (t, J=6.77 Hz, 2 H) 8.00 (s, 1 H).

実施例15(1)~15(10)

n ーヘプチルアミンの代わりに相当するアミン誘導体を用いて、実施例 1 5 5と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

実施例15(1)

2-(2-((2R)-2-(3,5-ジクロロフェニルアミノメチル) 5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3ーチアゾールー4
 10 ーカルボン酸・ブチルエステル

TLC: Rf 0.63 (酢酸エチル);

NMR (CDCl₃): δ 0.96 (t, J=7.28 Hz, 3 H) 1.43 (m, 2 H) 1.72 (m, 2 H) 1.88 (m, 1 H) 2.36 (m, 3 H) 3.32 (m, 3 H) 3.55 (m, 2 H) 3.94 (m, 1 H) 4.10 (m, 1 H) 4.31 (t, J=6.46 Hz, 2 H) 4.73 (m, 1 H) 6.45 (d, J=1.79 Hz, 2 H) 6.64 (t, J=1.79 Hz, 1 H) 8.01 (s, 1 H)₀

実施例15(2)

15

2- (2- ((2R) -5-オキソ-2- (ピペリジン-1-イルメチル)

5

15

20

25



ピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸・ブチルエステル

TLC: Rf 0.29 (クロロホルム: メタノール: 酢酸=90:10:1);
NMR (CDCl₃): δ 0.97 (t, J=7.50 Hz, 2 H) 1.44 (m, 8 H) 1.72 (m, 3 H) 2.07 (m, 1 H) 2.26 (m, 4 H) 2.41 (m, 4 H) 3.50 (t, J=6.59 Hz, 2 H) 3.67 (m, 1 H) 3.92 (m, 2 H)

4.33 (t, J = 6.77 Hz, 2 H) 8.01 (s, 1 H).

実施例15(3)

2-(2-((2R)-2-(モルホリン-4-イルメチル)-5-オキソ
 10 ピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-カルボン
 酸・ブチルエステル

TLC: Rf 0.51 (クロロホルム: メタノール: 酢酸=90:10:1);

NMR (CDCl₃): δ 0.97 (t, J=7.41 Hz, 3 H) 1.45 (m, 2 H) 1.74 (m, 3 H) 2.10 (m, 1 H) 2.32 (m, 5 H) 2.51 (m, 3 H) 3.51 (t, J=7.05 Hz, 2 H) 3.65 (m, 5 H) 3.96 (m, 2 H) 4.33 (t, J=6.77 Hz, 2 H) 8.00 (s, 1 H)。

実施例15(4)

2-(2-(2R)-2-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸・ブチルエステル

TLC: Rf 0.27 (クロロホルム:メタノール: 酢酸=90:10:1);
NMR (CDCl₃): δ 0.97 (t, J=7.41 Hz, 3 H) 1.45 (m, 2 H) 1.73 (m, 3 H) 2.08 (m, 1 H) 2.25 (s, 3 H) 2.45 (m, 12 H) 3.51 (t, J=6.68 Hz, 2 H) 3.66 (m, 1 H) 3.93 (m, 2 H) 4.33 (t, J=6.77 Hz, 2 H) 8.01 (s, 1 H)。

実施例15(5)



2-(2-((2R)-2-(4-(t-プトキシカルボニル))ピペラジン-1-イルメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸・プチルエステル

TLC: Rf 0.37 (酢酸エチル);

5 NMR (CDCl₃): δ 0.97 (t, J=7.50 Hz, 3 H) 1.45 (m, 2 H) 1.45 (s, 9 H) 1.74 (m, 3 H) 2.11 (m, 1 H) 2.40 (m, 8 H) 3.35 (t, J=4.94 Hz, 4 H) 3.50 (t, J=6.87 Hz, 2 H) 3.63 (m, 1 H) 3.95 (m, 2 H) 4.33 (t, J=6.77 Hz, 2 H) 8.01 (s, 1 H).

実施例15(6)

10 2-(2-((2R)-2-(4-ベンジルピペラジン-1-イルメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ)-1, 3-チアゾールー 4-カルボン酸・ブチルエステル

TLC: Rf 0.08 (酢酸エチル);

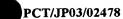
NMR (CDCl₃): δ 0.96 (t, J=7.41 Hz, 3 H) 1.44 (m, 2 H) 1.71 (m, 3 H) 2.09 (m, 1 H) 2.40 (m, 12 H) 3.45 (s, 2 H) 3.50 (t, J=6.77 Hz, 2 H) 3.67 (m, 1 H) 3.91 (m, 2 H) 4.30 (t, J=6.77 Hz, 2 H) 7.28 (m, 5 H) 8.00 (s, 1 H)_o

実施例15(7)

25

2-(2-(2R)-2-シクロへキシルアミノメチルー5-オキソピロ20 リジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸・ ブチルエステル

TLC: Rf 0.44 (クロロホルム:メタノール: 酢酸=90:10:1);
NMR (CDCl₃): δ 0.99 (m, 5 H) 1.21 (m, 4 H) 1.49 (m, 4 H) 1.81 (m, 5 H) 2.13 (m, 1 H) 2.38 (m, 3 H) 2.79 (d, J=5.13 Hz, 2 H) 3.47 (m, 3 H) 3.87 (m, 2 H) 4.33 (t, J=6.59 Hz, 2 H) 8.00 (s, 1 H)。



実施例15(8)

2-(2-(2R)-2-ベンジルアミノメチルー<math>5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾールー4-カルボン酸・ブチルエステル

5 TLC: Rf 0.36 (酢酸エチル:メタノール=9:1);
NMR (CDCl₃): δ 0.96 (t, J=7.30 Hz, 3 H) 1.44 (m, 2 H) 1.72 (m, 2 H) 1.96 (m, 1 H) 2.22 (m, 2 H) 2.46 (m, 1 H) 2.90 (m, 2 H) 3.43 (m, 3 H) 3.90 (m, 4 H) 4.29 (t, J=6.70 Hz, 2 H) 7.29 (m, 5 H) 7.97 (s, 1 H)。

10 実施例15(9)

2-(2-(2R)-2-(N-シクロへキシル-N-メチルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸・ブチルエステル

TLC: Rf 0.59 (酢酸エチル: メタノール=4:1);

15 NMR (CDCl₃): δ 0.97 (t, J=7.51 Hz, 3 H) 1.15 (m, 5 H) 1.45 (m, 2 H) 1.72 (m, 8 H) 2.06 (m, 1 H) 2.20 (s, 3 H) 2.28 (m, 2 H) 2.41 (m, 2 H) 2.53 (dd, J=12.90, 6.30 Hz, 1 H) 3.49 (t, J=6.68 Hz, 2 H) 3.63 (dt, J=13.73, 6.68 Hz, 1 H) 3.80 (m, 1 H) 3.95 (dt, J=13.73, 6.68 Hz, 1 H) 4.33 (t, J=6.77 Hz, 2 H) 8.01 (s, 1 H)₀

20 実施例15(10)

2-(2-(2R)-2-(N-ベンジル-N-シクロヘキシルアミノメ チル) -5- オキソピロリジン-1- イル) エチルチオ) -1 , 3- チアゾ - ル- 4- カルボン酸・ブチルエステル

TLC: Rf 0.76(酢酸エチル);

25 NMR (CDCl₃): δ 0.97 (t, J=7.32 Hz, 3 H) 1.17 (m, 5 H) 1.45 (m, 2 H) 1.78 (m, 8 H) 1.96 (m, 1 H) 2.21 (m, 2 H) 2.40 (m, 2 H) 2.69 (dd, J=13.18, 5.13 Hz, 1 H) 3.45



(m, 5 H) 3.6 4 (d, J=13.80 Hz, 1 H) 3.85 (m, 1 H) 4.31 (t, J=6.68 Hz, 2 H) 7.24 (m, 5 H) 7.97 (s, 1 H)_o

実施例16(1)~16(61)

5 実施例1で製造した化合物の代わりに実施例15、15(1)~5(10)で製造した化合物または相当するエステルを用いて、実施例2と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

実施例16(1)

10 $2-(2-((2R)-2- ^{-1}) - 2 - ^{-1})$ $2-(2-(2R)-2- ^{-1})$ $2-(2-(2R)-2- ^{-1})$ $2-(2-(2R)-2- ^{-1})$ $2-(2-(2R)-2- ^{-1})$ $2-(2-(2R)-2- ^{-1})$ 2-(2R) 2-(

TLC: Rf 0.33 (塩化メチレン: メタノール=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 0.85 (t, J=6.90 Hz, 3 H) 1.25 (m, 8 H) 1.79 (m, 3 H) 2.32 (m, 3 H) 2.52 (m, 1 H) 2.91 (dd, J=11.81, 9.34 Hz, 1 H) 3.09 (dd, J=9.34, 7.32 Hz, 2 H) 3.32 (m, 2 H) 3.58 (m, 1 H) 3.74 (m, 2 H) 4.39 (m, 1 H) 7.88 (s, 1 H)_o

実施例16(2)

2-(2-((2R)-2-(3,5-ジクロロフェニルアミノメチル) 5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3ーチアゾールー4ーカルボン酸

TLC: Rf0.40 (クロロホルム:メタノール: 酢酸=90:10:1);



NMR (CDCl₃): δ 1.88 (m, 1 H) 2.21 (m, 1 H) 2.45 (m, 2 H) 3.42 (m, 5 H) 3.61 (br. s., 2 H) 4.00 (m, 2 H) 6.47 (d, J=1.80 Hz, 2 H) 6.67 (t, J=1.80 Hz, 1 H) 8.10 (s, 1 H).

実施例16(3)

5 2-(2-((2R)-2-(N-アセチル-N-(3,5-ジクロロフェニル)アミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸

TLC: Rf 0.31 (クロロホルム: メタノール: 酢酸=90:10:1):

NMR (CDCl₃): δ 1.71 (m, 1 H) 1.96 (s, 3 H) 2.15 (m, 1 H) 2.39 (m, 2 H) 3.44 (m, 4 H) 3.95 (m, 2 H) 4.28 (m, 1 H) 7.13 (d, J=1.65 Hz, 2 H) 7.40 (t, J=1.65 Hz, 1 H)

実施例16(4)

 $8.10 (s, 1 H)_{o}$

10

2-(2-(2R)-5-x+y-2-(2N)-y-1-4n+y+y)

15 ピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン 酸

TLC: Rf 0.20 (クロロホルム:メタノール:水=40:10:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.51 (m, 2 H) 1.82 (m, 5 H) 2.34 (m, 3 H) 2.65 (dd, J=13.18, 6.77 Hz, 1 H) 2.84 (m, 3 H) 3.08 (dd, J=13.18, 4.03 Hz, 1 H) 3.47 (m, 4 H) 3.90 (m, 1 H) 4.27 (m, 1 H) 7.98 (s, 1 H)_o

実施例16(5)

2-(2-(2R)-2-(モルホリン-4-イルメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ)-1, 3-チアゾール-4-カルボン

25 酸

20

TLC: Rf 0.28 (クロロホルム:メタノール:水=40:10:1);



NMR (CDCl₃): δ 1.78 (m, 1 H) 2.16 (m, 1 H) 2.51 (m, 8 H) 3.44 (m, 2 H) 3.70 (m, 5 H) 3.95 (m, 2 H) 8.08 (s, 1 H)_o

実施例16(6)

5 2-(2-((2R)-2-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ)-1,3-チアゾール-4 -カルボン酸

TLC: Rf 0.07 (クロロホルム: メタノール: 水=40:10:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.59 (m, 1 H) 2.05 (m, 1 H) 2.23 (m, 1 H) 2.39 (m, 2 H) 2.68 (s,

10 3 H) 2.68 (m, 2 H) 3.06 (m, 7 H) 3.46 (m, 1 H) 3.62 (m, 2 H) 3.97 (m, 2 H) 7.89 (s, 1 H)_o

実施例16(7)

2-(2-((2R)-2-(4-(t-ブトキシカルボニル)) ピペラジン -1-イルメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ)-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

TLC: Rf 0.42 (クロロホルム:メタノール: 水=40:10:1);
NMR (CDCl₃): δ 1.47 (s, 9 H) 1.83 (m, 1 H) 2.18 (m, 1 H) 2.53 (m, 8 H) 3.43 (m, 6 H) 3.70 (m, 1 H) 3.95 (m, 2 H) 8.08 (s, 1 H)。

20

実施例16(8)

2-(2-(2R)-2-(4-ベンジルピペラジン-1-イルメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1, 3-チアゾールー 4-カルボン酸

25 TLC: Rf 0.35 (クロロホルム: メタノール: 水=40:10:1);
NMR (CDCl₃): δ 1.69 (m, 1 H) 2.09 (m, 1 H) 2.35 (m, 3 H) 2.91 (m, 9 H) 3.48 (m,

3 H) 3.83 (m, 2 H) 4.00 (d, J=13.18 Hz, 1 H) 4.13 (d, J=13.18 Hz, 1 H) 7.40 (m, 5 H) 8.07 (s, 1 H)_o

実施例16(9)

5 2- (2- ((2R) -2-シクロヘキシルアミノメチル-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸TLC: Rf 0.36 (クロロホルム:メタノール: 木=40:10:1);
NMR (CDCl₃): δ 1.21 (m, 3 H) 1.59 (m, 3 H) 1.83 (m, 2 H) 2.37 (m, 6 H) 2.81 (m, 1 H) 3.26 (m, 3 H) 3.57 (m, 1 H) 3.77 (m, 2 H) 4.44 (m, 1 H) 7.88 (s, 1 H)。

実施例16(10)

10

2-(2-((2R)-2-ベンジルアミノメチル-5-オキソピロリジン -1-イル) エチルチオ)-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸 TLC: Rf 0.70(塩化メチレン: メタノール: x=80:20:1);

15 NMR (DMSO-D6): δ 1.81 (m, 1 H) 2.07 (m, 2 H) 2.28 (m, 1 H) 2.76 (m, 1 H) 2.88 (m, 1 H) 3.34 (m, 3 H) 3.51 (br. s., 2 H) 3.81 (m, 4 H) 7.32 (m, 5 H) 8.26 (s, 1 H)_o

実施例16(11)

20 2-(2-((2R)-2-(N-シクロヘキシル-N-メチルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ)-1, <math>3-チアゾール-4-カルボン酸

TLC: Rf 0.13 (塩化メチレン: メタノール: 木=40:10:1);
NMR (CDCl₃): δ 1.09 (m, 1 H) 1.30 (m, 4 H) 1.68 (m, 1 H) 1.92 (m, 5 H) 2.36 (m, 3 H) 2.63 (s, 3 H) 2.77 (dd, J=12.90, 8.33 Hz, 1 H) 2.93 (m, 1 H) 3.03 (dd, J=12.90, 3.00 Hz, 1 H) 3.42 (m, 3 H) 3.95 (m, 1 H) 4.37 (m, 1 H) 7.96 (s, 1 H)。



実施例16(12)

2-(2-((2R)-2-(N-ベンジル-N-シクロヘキシルアミノメ fル)-5-オキソピロリジン-1-イル<math>) エチルチオ)-1 , 3-チアグ

5 ールー4ーカルボン酸

TLC: Rf 0.29 (酢酸エチル: メタノール=4:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.19 (m, 5 H) 1.63 (m, 1 H) 1.80 (m, 5 H) 1.99 (m, 1 H) 2.26 (m, 2 H) 2.49 (m, J=13.27, 7.23 Hz, 2 H) 2.72 (dd, J=13.36, 5.49 Hz, 1 H) 3.16 (m, 2 H) 3.47 (m, 2 H) 3.61 (d, J=13.20 Hz, 1 H) 3.69 (d, J=13.20 Hz, 1 H) 3.94 (m, 1 H) 7.28 (m, 5 H) 8.05 (s, 1 H)_o

実施例16(13)

10

2-(2-(2R)-2-ヘキシルアミノメチル-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ)-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

TLC: Rf 0.32(塩化メチレン: メタノール=9:1);
NMR (CDCl₃): δ 0.84 (t, J=6.90 Hz, 3 H) 1.29 (m, 6 H) 1.79 (m, 3 H) 2.32 (m, 3 H) 2.51 (m, 1 H) 2.93 (dd, J=11.90, 8.88 Hz, 1 H) 3.09 (dd, J=8.88, 7.60 Hz, 2 H) 3.32 (m, 2 H) 3.58 (m, 1 H) 3.74 (m, 2 H) 4.39 (m, 1 H) 7.89 (s, 1 H)。

20 実施例16(14)

2-(2-(2R)-5-オキソー2-(4-フェニルピペリジンー1- イルメチル) ピロリジン<math>-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾールー 4-カルボン酸

TLC: Rf 0.30 (塩化メチレン: メタノール=9:1);

25 NMR (CDCl₃): δ 1.94 (m, 5 H) 2.25 (m, 2 H) 2.55 (m, 5 H) 3.01 (m, 1 H) 3.36 (m, 4 H) 3.63 (m, 1 H) 3.92 (m, 1 H) 4.19 (m, 1 H) 7.19 (m, 3 H) 7.28 (m, 2 H) 8.01 (s, 1



H)。

実施例16(15)

2-(2-((2R)-2-(4-ベンジルピペリジン-1-イルメチル)

5 -5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3ーチアゾールー 4-カルボン酸

TLC: Rf 0.32 (塩化メチレン: メタノール=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.64 (m, 5 H) 1.90 (m, 1 H) 2.32 (m, 5 H) 2.53 (d, J=4.94 Hz, 2 H) 2.66 (dd, J=13.09, 7.14 Hz, 1 H) 3.11 (dd, J=13.09, 4.67 Hz, 1 H) 3.44 (m, 5 H) 3.89 (dt, J= 14.01, 7.09 Hz, 1 H) 4.25 (m, 1 H) 7.10 (m, 2 H) 7.24 (m, 3 H) 8.00 (s, 1 H)_o

実施例16(16)

2-(2-((2R) -5-オキソ-2-(3-フェニルプロピルアミノメ15 チル)ピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸

TLC: Rf 0.35 (塩化メチレン: メタノール=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 2.16 (m, 6 H) 2.45 (m, 1 H) 2.56 (t, J=7.69 Hz, 2 H) 2.93 (dd, J=12.36, 8.33 Hz, 1 H) 3.04 (dd, J=9.06, 7.05 Hz, 2 H) 3.22 (m, 1 H) 3.34 (m, 1 H) 3.58 (m, 3 H) 4.28 (m, 1 H) 7.04 (m, 2 H) 7.19 (m, 3 H) 7.89 (s, 1 H)_o

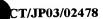
実施例16(17)

20

2-(2-(2R)-2-((tr) + 2r) + 2r) アミノメチル) -5-tr アミノゾー 1-tr アニノアン・1-tr アン・1-tr アン・1-tr

25 ルー4ーカルボン酸

TLC: Rf 0.28 (塩化メチレン: メタノール=9:1);



NMR (CDCl₃): δ 7.98 (s, 1H), 7.77-7.63 (m, 4H), 7.52 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.8-7.37 (m, 2H), 4.34 (d, J = 133.2 Hz, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.10 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.66-3.32 (m, 3H), 3.13 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 2.42-1.98 (m, 4H)_o

5 実施例16(18)

2-(2-(2R)-2-(3,5-ジメチルピペリジン-1-イルメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸

TLC: Rf 0.19(塩化メチレン:メタノール=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.99 (s, 1H), 4.26 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.85-3.65 (m, 2H), 3.55-3.02 (m, 3H), 2.84 (m, 2H), 2.58 (dd, J = 12.9 Hz, 6.9 Hz, 1H), 2.50-2.15 (m, 3H), 2.10-1.70 (m, 4H), 0.90 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 0.61 (q, J = 11.9 Hz, 1H).

15 実施例16(19)

2-(2-(2R)-5-オキソー2-(2-フェニルエチルアミノ)メチル)ピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

TLC: Rf 0.25 (塩化メチレン: メタノール=9:1);

20 NMR (CDCl₃): δ 7.91 (s, 1H), 7.21-7.13 (m, 3H), 7.09-7.01 (m, 2H), 4.35 (m, 1H), 3.76-3.47 (m, 3H), 3.44-3.04 (m, 6H), 2.94 (dd, J = 12.0, 8.7 Hz, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.39-2.18 (m, 3H)_o

実施例16(20)

-1,3-チアゾール-4-カルボン酸

TLC: Rf 0.37 (塩化メチレン: メタノール=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.96 and 7.69 (each m, 1H), 7.91 and 7.87 (each s, 1H), 7.36-7.21 (m, 1H), 7.19-7.00 (m, 1H), 7.19-7.00 and 6.89 (each m, 1H), 5.05 and 4.43 (each m, 1H), 4.72-4.55 (m, 1H), 3.86-3.66 (m, 1H), 3.6 4-3.43 (m, 1H), 3.38-3.10 (m, 3H), 2.90-2.62 (m, 3H), 2.58-1.85 (m, 8H)₀

実施例16(21)

2-(2-((2R)-2-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン10 -2-イルメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

TLC: Rf 0.24 (塩化メチレン: メタノール=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 8.00 (s, 1H), 7.24-7.07 (m, 3H), 7.03 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.91 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.45-3.34 (m, 2H), 3.20-2.85 (m, 5H), 2.70 (dd, J = 1 2.9, 6.0 Hz, 1H), 2.54-2.10 (m, 3H), 1.88 (m, 1H)₀

実施例16(22)

2-(2-((2R)-2-(2-(3,5-ジクロロフェノキシ)エチル
 アミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3
 -チアゾール-4-カルボン酸・トリフルオロ酢酸塩

TLC: Rf 0.22 (クロロホルム: メタノール: 酢酸=40:10:1);

NMR (CD₃OD): δ 2.02 (m, 1 H) 2.39 (m, 3 H) 3.30 (m, 1 H) 3.58 (m, 6 H) 3.84 (m, 1 H) 4.25 (m, 1 H) 4.37 (m, 2 H) 6.93 (d, J=1.74 Hz, 2 H) 7.04 (t, J=1.74 Hz, 1

25 H) 8.23 (s, 1 H).



実施例16(23)

2-(2-(2R)-5-オキソ-2-(3-トリフルオロメトキシフェ 2-(2-(2R)-5-オキソ-2-(3-トリフルオロメトキシフェ <math>2-(3-1) 2

5 TLC: Rf 0.33(塩化メチレン: メタノール: 酢酸=9:1:0.3);
NMR (CDCl₃): δ 1.86 (m, 1 H) 2.14 (m, 1 H) 2.40 (m, 2 H) 3.37 (m, 5 H) 3.96 (m, 2 H) 6.37 (s, 1 H) 6.47 (m, 2 H) 7.08 (m, 1 H) 8.04 (s, 1 H)。

実施例16(24)

10 2-(2-((2R)-2-(((1S, 2R, 5S)-6, 6-ジメチル ビシクロ[3.1.1] ヘプト-2-イル)メチルアミノメチル)-5-オ キソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-カル ボン酸

TLC: Rf 0.52(塩化メチレン: メタノール: 木=40:10:1);
NMR (CDCl₃): δ 0.90 (m, 1 H) 0.97 (s, 3 H) 1.17 (s, 3 H) 1.43 (m, 1 H) 1.97 (m, 6 H) 2.32 (m, 4 H) 2.52 (m, 2 H) 2.96 (m, 2 H) 3.29 (m, 3 H) 3.53 (m, 2 H) 3.80 (m, 1 H) 4.49 (m, 1 H) 7.83 (s, 1 H)。

実施例16(25)

5 ーカルボン酸

高極性体

TLC: Rf 0.43 (塩化メチレン: メタノール: 水=40:10:1);

NMR (CDCl₃): δ 0.98 (m, 3 H) 1.65 (m, 7 H) 2.11 (m, 2 H) 2.30 (m, 3 H) 2.48 (m, 1 H) 2.84 (m, 1 H) 3.54 (m, 6 H) 4.39 (m, 1 H) 7.83 (m, 1 H)_o

10

実施例16(26)

2-(2-(2R)-2-(3-) チャンクロヘキシルアミノメチル) -5- オキソピロリジン-1- イル)エチルチオ)-1 , 3- チアゾール-4 - カルボン酸

15 低極性体

TLC: Rf 0.45 (塩化メチレン: メタノール: 水=40:10:1);

NMR (CDCl₃): δ 0.89 (m, 4 H) 1.34 (m, 4 H) 1.68 (m, 1 H) 1.84 (m, 1 H) 2.22 (m, 5 H) 2.48 (m, 1 H) 2.81 (m, 1 H) 3.25 (m, 3 H) 3.58 (m, 1 H) 3.74 (m, 2 H) 4.41 (m, 1 H) 7.83 (m, 1 H)_o

20

実施例16(27)

2-(2-(2R)-2-(4-) ター (4-) ター (4-) ター (2R) (2R) (4-) ター (4-)

25 高極性体

TLC: Rf 0.45 (塩化メチレン: メタノール: 水=40:10:1);



NMR (CDCl₃): δ 0.93 (d, J=6.96 Hz, 3 H) 1.55 (m, 4 H) 1.87 (m, 5 H) 2.31 (m, 3 H) 2.48 (m, 1 H) 2.88 (m, 1 H) 3.18 (m, 1 H) 3.31 (m, 2 H) 3.57 (m, 1 H) 3.74 (m, 2 H) 4.44 (m, 1 H) 7.86 (s, 1 H)_o

5 実施例16(28)

2-(2-((2R)-2-(4-メチルシクロヘキシルアミノメチル)-5-オキソピロリジン<math>-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

低極性体

10 TLC: Rf 0.46 (塩化メチレン: メタノール: 水=40:10:1);
NMR (CDCl₃): δ 0.90 (d, J=6.60 Hz, 3 H) 1.00 (m, 2 H) 1.37 (m, 1 H) 1.60 (m, 2 H) 1.80 (m, 2 H) 2.24 (m, 5 H) 2.49 (m, 1 H) 2.80 (m, 1 H) 3.19 (m, 1 H) 3.30 (m, 2 H) 3.57 (m, 1 H) 3.74 (m, 2 H) 4.41 (m, 1 H) 7.82 (s, 1 H)。

15 実施例16(29)

2-(2-(2R)-2-シクロヘキシルメチルアミノメチル-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) <math>-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

TLC: Rf 0.41 (塩化メチレン: メタノール: 水=40:10:1);

20 NMR (CDCl₃): δ 1.07 (m, 5 H) 1.76 (m, 6 H) 2.41 (m, 4 H) 2.95 (m, 3 H) 3.29 (m, 2 H) 3.52 (m, 1 H) 3.64 (m, 1 H) 3.81 (m, 1 H) 4.50 (m, 1 H) 7.85 (s, 1 H)_o

実施例16(30)

2-(2-((2R)-2-(インダン-1-イルアミノメチル)-5-オ25 キソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸

TLC: Rf 0.47(塩化メチレン: メタノール: x=40:10:1);
NMR (CD₃OD): δ 1.90 (m, 1 H) 2.40 (m, 5 H) 3.33 (m, 8 H) 3.87 (m, 1 H) 4.48 (m, 1 H) 7.27 (m, 3 H) 7.54 (d, J=7.2 Hz, 0.4 H) 7.67 (d, J=7.2 Hz, 0.6 H) 7.89 (s, 0.6 H) 7.97 (s, 0.4 H)。

5

実施例16(31)

2-(2-(2R)-5-オキソ-2-((テトラヒドロフラン-2-イルメチル) アミノメチル) ピロリジン-1-イル) エチルチオ) <math>-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

TLC: Rf 0.19 (塩化メチレン: メタノール: 水=40:10:1);
NMR (CDCl₃): δ 1.50 (m, 1 H) 1.87 (m, 2 H) 2.06 (m, 1 H) 2.38 (m, 4 H) 2.97 (m, 2 H) 3.36 (m, 4 H) 3.57 (m, 1 H) 3.81 (m, 3 H) 4.35 (m, 2 H) 7.84 (m, 1 H)。

実施例16(32)

15 2-(2-((2R)-2-(2-メチルベンジルアミノメチル)-5-オ キソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-カル ボン酸

TLC: Rf 0.43 (塩化メチレン: メタノール: 木= 4 0: 10: 1);
NMR (CDCl₃): δ 2.08 (m, 1 H) 2.31 (m, 3 H) 2.35 (s, 3 H) 2.76 (m, 1 H) 3.21 (m, 2 H) 3.50 (m, 2 H) 3.70 (m, 1 H) 4.00 (d, J=13.60 Hz, 1 H) 4.21 (d, J=13.60 Hz, 1 H) 4.38 (m, 1 H) 7.14 (m, 3 H) 7.47 (d, J=7.30 Hz, 1 H) 7.91 (s, 1 H)。

実施例16(33)

 $2-(2-((2R)-2-(2-(1-\nu)) ロヘキセン-1-イル) エチ$ 25 ルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸 TLC: Rf 0.49 (塩化メチレン: メタノール: 水=40:10:1);
NMR (CDCl₃): δ 1.53 (m, 4 H) 1.88 (m, 4 H) 2.41 (m, 6 H) 2.93 (m, 1 H) 3.19 (m, 2 H) 3.34 (m, 2 H) 3.58 (m, 1 H) 3.73 (m, 2 H) 4.38 (m, 1 H) 5.41 (m, 1 H) 7.86 (s, 1 H)。

5

実施例16(34)

2-(2-(2R)-5-オキソ-2-((2R)-2-フェニルプロピルアミノメチル) ピロリジン-1-イル) エチルチオ) <math>-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

TLC: Rf 0.43 (塩化メチレン: メタノール: 水= 40:10:1);
NMR (CDCl₃): δ 1.34 (d, J=7.00 Hz, 3 H) 2.24 (m, 4 H) 2.59 (m, 1 H) 3.18 (m, 6 H) 3.60 (m, 2 H) 4.30 (m, 1 H) 7.13 (m, 2 H) 7.22 (m, 3 H) 7.90 (s, 1 H)。

実施例16(35)

15 2-(2-((2R)-2-(2-(エチルチオ)エチルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3-チアゾール-4 -カルボン酸

TLC: Rf 0.32 (塩化メチレン: メタノール: 水=40:10:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.18 (t, J=7.40 Hz, 3 H) 2.30 (m, 3 H) 2.50 (q, J=7.40 Hz, 2 H) 2.52 (m, 1 H) 2.91 (m, 2 H) 3.07 (dd, J=12.30, 7.70 Hz, 1 H) 3.28 (m, 3 H) 3.41 (m, 1 H) 3.68 (m, 3 H) 4.28 (m, 1 H) 7.92 (s, 1 H)_o

実施例16(36)

2-(2-((2R)-2-(2-(2-フルオロフェニル) エチルアミノ 25 メチル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ)-1,3-チア ゾール-4-カルボン酸 5

実施例16(37)

1 H) 7.89 (s, 1 H).

 $2-(2-(2R)-2-シクロオクチルアミノメチル-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ)-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸 TLC: Rf 0.49(塩化メチレン: メタノール: <math>\pi=40:10:1$);

10 NMR (CDCl₃): δ 1.51 (m, 8 H) 1.79 (m, 4 H) 2.14 (m, 2 H) 2.31 (m, 2 H) 2.48 (m, 1 H) 2.78 (m, 1 H) 3.30 (m, 2 H) 3.52 (m, 3 H) 3.74 (m, 2 H) 4.41 (m, 1 H) 7.82 (s, 1 H)_o

実施例16(38)

15 2-(2-((2R)-2-(2,3-ジメチルフェニルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3-チアゾール-4 -カルボン酸

TLC: Rf 0.59(塩化メチレン: メタノール: 酢酸=9:1:0.2);

NMR (CDCl₃): δ 1.97 (m, 4 H) 2.19 (m, 4 H) 2.44 (m, 2 H) 3.35 (m, 4 H) 3.57 (m, 2 H) 3.98 (m, 2 H) 6.47 (d, J=8.42 Hz, 1 H) 6.61 (d, J=7.32 Hz, 1 H) 6.99 (t, J=7.87 Hz, 1 H) 8.04 (s, 1 H)_o

実施例16(39)

2-(2-((2R)-2-(3,4-ジメチルフェニルアミノメチル) 5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3-チアゾールー4-カルボン酸

PCT/JP03/02478

TLC: Rf 0.54 (塩化メチレン: メタノール: 酢酸=9:1:0.2);
NMR (CDCl₃): δ 1.87 (m, 1 H) 2.12 (m, 7 H) 2.38 (m, 2 H) 3.37 (m, 5 H) 3.93 (m, 2 H) 6.34 (m, 2 H) 6.88 (d, J=8.06 Hz, 1 H) 8.02 (s, 1 H)。

5 実施例16(40)

2-(2-((2R)-5-オキソ-2-(5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イルアミノメチル) ピロリジン-1-イル) エチルチオ) <math>-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

TLC: Rf 0.57 (クロロホルム:メタノール: 酢酸=9:1:0.2);

10 NMR (CDCl₃): δ 1.88 (m, 3 H) 2.35 (m, 5 H) 2.73 (t, J=6.04 Hz, 2 H) 3.38 (m, 4 H) 3.59 (m, 1 H) 4.02 (dd, J=8.42, 4.76 Hz, 2 H) 4.02 (m, 2 H) 6.44 (d, J=8.06 Hz, 1 H) 6.56 (d, J=6.96 Hz, 1 H) 7.02 (d, J=7.69 Hz, 1 H) 8.07 (s, 1 H)_o

実施例16(41)

15 2-(2-((2R)-2-(3-クロロー4-フルオロフェニルアミノメ チル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3ーチアゾ ール-4-カルボン酸

TLC: Rf 0.47 (クロロホルム:メタノール: 酢酸=9:1:0.2);

NMR (CDCl₃): δ 1.86 (m, 1 H) 2.15 (m, 1 H) 2.39 (m, 2 H) 3.34 (m, 5 H) 3.95 (m, 2 H) 6.38 (m, 1 H) 6.55 (dd, J=5.86, 2.93 Hz, 1 H) 6.88 (t, J=8.79 Hz, 1 H) 8.04 (s, 1 H)₀

実施例16(42)

2-(2-((2R) -2-(3-クロロー4-メチルフェニルアミノメチ
 ル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸



TLC: Rf 0.53 (クロロホルム:メタノール: 酢酸=9:1:0.2);

NMR (CDCl₃): δ 1.85 (m, 1 H) 2.13 (m, 4 H) 2.38 (m, 2 H) 3.36 (m, 5 H) 3.94 (m, 2 H) 6.36 (dd, J=8.24, 2.38 Hz, 1 H) 6.55 (d, J=2.56 Hz, 1 H) 6.93 (d, J=8.42 Hz, 1 H) 8.03 (s, 1 H)_o

5

20

実施例16(43)

2-(2-(2R)-2-(3,5-ジメチルフェニルアミノメチル)-5-オキソピロリジン<math>-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

10 TLC: Rf 0.54 (クロロホルム:メタノール: 酢酸=9:1:0.2);
NMR (CDCl₃): δ 1.89 (m, 1 H) 2.11 (m, 7 H) 2.37 (m, 2 H) 3.30 (m, 4 H) 3.50 (m, 1 H) 3.93 (m, 2 H) 6.19 (s, 2 H) 6.35 (s, 1 H) 8.02 (s, 1 H)。

実施例16(44)

15 2-(2-((2R)-2-(3-ブロモフェニルアミノメチル)-5-オ キソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-カル ボン酸

TLC: Rf 0.57 (塩化メチレン: メタノール: 酢酸=80:20:1);
NMR (CDCl₃): δ 1.92 (m, 1 H) 2.21 (m, 1 H) 2.46 (m, 2 H) 3.43 (m, 5 H) 4.01 (m, 2 H) 6.54 (m, 1 H) 6.77 (t, J=2.00 Hz, 1 H) 6.86 (m, 1 H) 7.02 (t, J=8.10 Hz, 1 H) 8.11 (s, 1 H)。

実施例16(45)

2-(2-((2R)-2-(3,4-ジクロロフェニルアミノメチル) 5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3ーチアゾールー4-カルボン酸

TLC: Rf 0.59 (塩化メチレン: メタノール: 酢酸=80:20:1);
NMR (CDCl₃): δ 1.91 (m, 1 H) 2.21 (m, 1 H) 2.46 (m, 2 H) 3.43 (m, 5 H) 4.02 (m, 2 H) 6.47 (dd, J=8.80, 2.80 Hz, 1 H) 6.70 (d, J=2.80 Hz, 1 H) 7.19 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 8.12 (s, 1 H)。

5

20

実施例16(46)

2-(2-(2R)-5-オキソー2-(3-トリフルオロメチルフェニルアミノメチル) ピロリジン-1-イル) エチルチオ) <math>-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

TLC: Rf 0.59 (塩化メチレン: メタノール: 酢酸=80:20:1);
NMR (CDCl₃): δ 1.94 (m, 1 H) 2.20 (m, 1 H) 2.48 (m, 2 H) 3.46 (m, 5 H) 4.05 (m, 2 H) 6.79 (m, 2 H) 6.97 (m, 1 H) 7.26 (m, 1 H) 8.11 (s, 1 H)。

実施例16(47)

TLC: Rf 0.57(塩化メチレン: メタノール: 酢酸=80:20:1); NMR (CDCl₃): δ 1.94 (m, 1 H) 2.24 (m, 1 H) 2.48 (m, 2 H) 3.45 (m, 5 H) 4.04 (m, 2 H) 6.76 (m, 2 H) 7.01 (t, J=9.30 Hz, 1 H) 8.11 (s, 1 H)。

実施例16(48)

2-(2-((2R)-2-(4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニルアミノメチル) <math>-5- オキソピロリジン-1- イル) エチルチオ) -1,

25 3-チアゾール-4-カルボン酸 TLC: Rf 0.57 (塩化メチレン:メタノール: 酢酸=80:20:1); NMR (CDCl₃): δ 1.92 (m, 1 H) 2.24 (m, 1 H) 2.47 (m, 2 H) 3.45 (m, 5 H) 4.03 (m, 2 H) 6.69 (dd, J=8.60, 2.60 Hz, 1 H) 6.89 (d, J=2.60 Hz, 1 H) 7.25 (m, 1 H) 8.11 (s, 1 H)_o

5 実施例16(49)

2-(2-((2R)-5-オキソ-2-(3,4,5-トリクロロフェニルアミノメチル) ピロリジン-1-イル) エチルチオ) <math>-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

TLC: Rf 0.57 (塩化メチレン: メタノール: 酢酸=80:20:1);

10 NMR (CDCl₃): δ 1.90 (m, 1 H) 2.23 (m, 1 H) 2.47 (m, 2 H) 3.45 (m, 5 H) 4.01 (m, 2 H) 6.64 (m, 2 H) 8.12 (m, 1 H)_o

実施例16(50)

2-(2-((2R)-2-(3-プロモー4-メチルフェニルアミノメチ15 ル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾー ル-4-カルボン酸

TLC: Rf 0.57 (塩化メチレン: メタノール: 酢酸=80:20:1);
NMR (CDCl₃): δ 1.93 (m, 1 H) 2.19 (m, 1 H) 2.27 (s, 3 H) 2.46 (m, 2 H) 3.43 (m, 5 H) 4.01 (m, 2 H) 6.50 (dd, J=8.40, 2.40 Hz, 1 H) 6.84 (d, J=2.40 Hz, 1 H) 7.01 (d, J=8.40 Hz, 1 H) 8.10 (s, 1 H)。

実施例16 (51)

25 ボン酸

20

TLC: Rf 0.50 (塩化メチレン: メタノール: 水=40:10:1);

NMR (CDCl₃): δ 0.85 (m, 3 H) 1.31 (m, 9 H) 1.56 (m, 1 H) 1.92 (m, 1 H) 2.32 (m, 3 H) 2.49 (m, 1 H) 2.76 (m, 1 H) 3.31 (m, 3 H) 3.56 (m, 3 H) 3.80 (m, 1 H) 4.46 (m, 1 H) 7.81 (m, 1 H)_o

5 実施例16(52)

TLC: Rf 0.51 (塩化メチレン: メタノール: 水=40:10:1);

10 NMR (CDCl₃): δ 0.80 (m, 6 H) 1.27 (m, 9 H) 1.76 (m, 1 H) 2.34 (m, 3 H) 2.51 (m, 1 H) 2.99 (m, 3 H) 3.28 (m, 2 H) 3.57 (m, 2 H) 3.80 (m, 1 H) 4.54 (m, 1 H) 7.89 (s, 1 H)_o

実施例16 (53)

2- (2- ((2R) -2-オクチルアミノメチル-5-オキソピロリジン -1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸 TLC: Rf 0.52 (塩化メチレン: メタノール: 木=40:10:1); NMR (CDCl₃): δ 0.85 (t, J=6.90 Hz, 3 H) 1.27 (m, 10 H) 1.79 (m, 2 H) 2.33 (m, 3 H) 2.51 (m, 1 H) 2.88 (m, 1 H) 3.09 (m, 2 H) 3.31 (m, 2 H) 3.68 (m, 3 H) 4.41 (m, 1 20 H) 7.82 (s, 1 H)。

実施例16(54)

2-(2-((2R)-2-) ニューション 2-(2-(2R)-2-) 2 - (2-(2R)-2-) 2 -

25 TLC: Rf 0.52(塩化メチレン: メタノール: 水=40:10:1);
NMR (CDCl₃): δ 0.86 (t, J=6.90 Hz, 3 H) 1.25 (m, 12 H) 1.79 (m, 2 H) 2.32 (m, 3

H) 2.51 (m, 1 H) 2.90 (m, 1 H) 3.08 (m, 2 H) 3.31 (m, 2 H) 3.66 (m, 3 H) 4.40 (m, 1 H) 7.85 (s, 1 H)_o

実施例16(55)

5 2-(2-((2R)-2-((1S)-1-シクロヘキシルエチルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3ーチアゾール-4-カルボン酸

TLC: Rf 0.46 (塩化メチレン: メタノール: 水=40:10:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.08 (m, 5 H) 1.35 (d, J=6.80 Hz, 3 H) 1.72 (m, 6 H) 2.31 (m, 3

10 H) 2.48 (m, 1 H) 2.80 (m, 1 H) 3.29 (m, 3 H) 3.52 (m, 1 H) 3.65 (m, 1 H) 3.82 (m, 1 H) 4.53 (m, 1 H) 7.83 (s, 1 H)_o

実施例16(56)

15

20

2-(2-((2R)-2-(アダマンタン-1-イルメチルアミノメチル)-5- オキソピロリジン-1- イル) エチルチオ) -1, 3- チアゾールー 4- カルボン酸

TLC: Rf 0.49(塩化メチレン: メタノール: 木= $4\ 0:1\ 0:1$); NMR (CDCl₃): δ 1.58 (m, 12 H) 1.86 (m, 3 H) 2.35 (m, 3 H) 2.53 (m, 1 H) 2.72 (s, 2 H) 3.23 (m, 3 H) 3.58 (m, 2 H) 3.83 (m, 1 H) 4.66 (m, 1 H) 7.94 (s, 1 H)。

実施例16(57)

25 TLC: Rf 0.64(塩化メチレン: メタノール: 酢酸=80:20:1); NMR (CDCl₃): δ 1.97 (m, 1 H) 2.18 (s, 3 H) 2.21 (m, 1 H) 2.48 (m, 2 H) 3.39 (m, 4 H) 3.59 (m, 1 H) 4.04 (m, 2 H) 6.51 (d, J=8.00 Hz, 1 H) 6.82 (d, J=8.00 Hz, 1 H) 7.03 (t, J=8.00 Hz, 1 H) 8.09 (s, 1 H)_o

実施例16(58)

5 2-(2-((2R)-2-(2,4-ジクロロフェニルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ)-1,3-チアゾール-4 -カルボン酸

TLC: Rf 0.66(塩化メチレン:メタノール:酢酸=80:20:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.94 (m, 1 H) 2.25 (m, 1 H) 2.49 (m, 2 H) 3.40 (m, 4 H) 3.58 (m, 1 H) 4.01 (m, 2 H) 6.59 (d, J=8.60 Hz, 1 H) 7.11 (dd, J=8.60, 2.40 Hz, 1 H) 7.27 (m,

実施例16(59)

1 H) 8.1 0 (s, 1 H).

10

20

2- (2- ((2R) -2- (5-クロロ-2-メトキシフェニルアミノメ 15 チル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾ -ル-4-カルボン酸

TLC: Rf 0.68 (塩化メチレン: メタノール: 酢酸=80:20:1);
NMR (CDCl₃): δ 1.94 (m, 1 H) 2.23 (m, 1 H) 2.48 (m, 2 H) 3.37 (m, 4 H) 3.57 (m, 1 H) 3.81 (s, 3 H) 4.01 (m, 2 H) 6.54 (m, 1 H) 6.65 (m, 2 H) 8.08 (s, 1 H)。

実施例16 (60)

2-(2-(2R)-2-(4-) ロー 3- メチルフェニルアミノメチル) -5- オキソピロリジン-1- イル) エチルチオ) -1 , 3- チアゾール-4- カルボン酸

25 TLC: Rf 0.64(塩化メチレン: メタノール: 酢酸=80:20:1); NMR (CDCl₄): δ 1.92 (m, 1 H) 2.22 (m, 1 H) 2.30 (s, 3 H) 2.46 (m, 2 H) 3.42 (m, 5 H) 4.01 (m, 2 H) 6.33 (dd, J=8.40, 2.50 Hz, 1 H) 6.50 (d, J=2.50 Hz, 1 H) 7.28 (m, 1 H) 8.1 0 (s, 1 H)_o

実施例16(61)

5 2-(2-((2R)-5-オキソ-2-(3-トリフルオロメチルチオフェニルアミノメチル)ピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸

TLC: Rf 0.64(塩化メチレン: メタノール: 酢酸=80:20:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.94 (m, 1 H) 2.23 (m, 1 H) 2.48 (m, 2 H) 3.45 (m, 5 H) 4.03 (m,

10 2 H) 6.71 (m, 1 H) 6.87 (m, 1 H) 7.00 (m, 1 H) 7.20 (t, J=7.80 Hz, 1 H) 8.11 (s, 1 H).

実施例17(1)~(345)

nーヘプチルアミンの代わりに相当するアミン誘導体を用いて、実施例1 5→実施例16と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を 15 得た。ただし、シリカゲルクロマトグラフィーの代わりに、逆抽出法もしく はイオン交換樹脂を用いて化合物を抽出した。

実施例17(1)

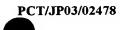
2-(2-((2R)-2-((ナフタレン-1-イルメチル)アミノメチ
 20 ル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間:3.08分:

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 442 (M+H)⁺。

25 実施例17(2)

2-(2-((2R)-2-(2-(モルホリン-4-イル) エチルアミノ



メチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チア ゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間:2.70分;

MASS \vec{r} - β (ESI, Pos. 20 V): 415 (M+H)⁺.

5

実施例17(3)

2-(2-(2R)-2-(N,N-ビス(3-メチルブチル)アミノメチル)-5-オキソピロリジン<math>-1-イル)エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸

10 HPLC保持時間:3.18分;

MASS \vec{r} - β (ESI, Pos. 20 V): 442 (M+H)⁺.

MASS \vec{r} - \vec{r} (ESL, Pos. 20 V): 398 (M+H)⁺.

実施例17(4)

2-(2-((2R)-2-(アゾカン-1-イルメチル)-5-オキソピ 15 ロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸 HPLC保持時間:2.90分;

実施例17(5)

2-(2-((2R)-2-(N-(2-ジェチルアミノェチル)-N-エチルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間: 2.78分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 429 (M+H)+。

25

実施例17(6)



2-(2-((2R)-5-x+y-2-(ピペリジン-1-イルメチル)ピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間: 2.79分;

5 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 370 (M+H)⁺。

実施例17(7)

2-(2-((2R)-2-(シクロブチルアミノメチル)-5-オキソピ 2-(2-(1-1-1) エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸

10 HPLC保持時間: 2.80分;

MASS \vec{r} (ESI, Pos. 20 V): 356 (M+H) † .

実施例17(8)

2-(2-((2R)-2-((1S, 2R, 5S)-6, 6-ジメチルビ 5 シクロ[3.1.1] ヘプト-2-イルメチルアミノメチル)-5-オキソ ピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1, 3-チアゾール-4-カルボン 酸

HPLC保持時間:3.18分;

MASS \vec{r} - \vec{r} (ESI, Pos. 20 V): 438 (M+H)⁺.

20

実施例17(9)

2-(2-((2R)-2-シクロペンチルアミノメチル-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸 HPLC保持時間: 2.85 分;

25 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 370 (M+H)⁺。



実施例17(10)

2-(2-(2R)-2-(2-) -2+ -

5 HPLC保持時間: 2.96分;

MASSデータ (ESL Pos. 20 V): 398 (M+H)⁺。

実施例17(11)

2-(2-(2R)-2-(3-メチルシクロヘキシルアミノメチル)-

10 5ーオキソピロリジンー1ーイル) エチルチオ) -1, 3ーチアゾールー4 ーカルボン酸

HPLC保持時間:3.00分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 398 (M+H)⁺。

15 実施例17(12)

2-(2-(2R)-2-(4-) ター (2R)-2-(4-) タ

HPLC保持時間: 3.00分;

20 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 398 (M+H)⁺。

実施例17(13)

25 ン酸

HPLC保持時間: 3.03分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 398 (M+H)+。

実施例17(14)

2-(2-((2R)-2-(2-(1-メチルピロリジン-2-イル) エ

5 チルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間: 2.69分:

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 413 (M+H)+。

10 実施例17(15)

HPLC保持時間: 2.70分;

15 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 413 (M+H)⁺。

実施例17(16)

2-(2-((2R)-2-(フラン-2-イルメチルアミノメチル)-5 -オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-

20 カルボン酸

HPLC保持時間: 2.85分:

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 382 (M+H)+。

実施例17(17)



ボン酸

HPLC保持時間: 2.98分;

MASS \vec{r} - β (ESI, Pos. 20 V): 418 (M + H)⁺.

5 実施例17(18)

2-(2-((2R)-2-(N-(2-プロペニル)-N-シクロヘキシ ルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ)-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間: 2.97分;

10 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 424 (M+H)⁺。

実施例17(19)

2-(2-((2R)-2-シクロヘプチルアミノメチル-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) <math>-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

15 HPLC保持時間: 2.98分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 398 (M+H)⁺。

実施例17(20)

2-(2-((2R)-5-オキソー2-(1, 2, 3, 4ーテトラヒドロ

20 - β-カルボリン-2-イルメチル) ピロリジン-1-イル) エチルチオ)

-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間:3.04分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 457 (M+H)⁺。

25 実施例17(21)

2- (2- ((2R) -5-オキソ-2- (ピロリジン-1-イルメチル)



ピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間: 2.74分;

MASS \vec{r} - β (ESI, Pos. 20 V): 356 (M + H) $^{+}$.

5

実施例17(22)

2-(2-((2R)-5-x+y-2-(テトラヒドロフラン-2-4ル メチルアミノメチル) ピロリジン-1-4ル) エチルチオ) <math>-1, 3-チア ゾール-4-カルボン酸

10 HPLC保持時間: 2.81分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 386 (M+H)+。

実施例17(23)

2-(2-((2R)-2-(2-(インドールー3-イル)-1-メチル

15 エチルアミノメチル) - 5 - オキソピロリジン-1 - イル) エチルチオ) -1,3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間:3.06分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 459 (M+H)⁺。

20 実施例17(24)

2-(2-((2R)-2-(N-(2-(インドール<math>-3-(1)) エチル) -N-メチルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-(1) エチルチオ)-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間: 3.05分;

25 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 459 (M+H)⁺。

実施例17(25)

2-(2-((2R)-5-オキソ-2-(4-フェニルピペラジン-1- イルメチル) ピロリジン-1-イル) エチルチオ) <math>-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

5 HPLC保持時間: 3.02分:

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 447 (M+H)+。

実施例17(26)

2-(2-((2R)-2-(4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン-

10 1-イルメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間: 2.95分;

MASS $\vec{r} - \beta$ (ESI, Pos. 20 V): 462 (M + H)⁺.

15 実施例17(27)

2-(2-((2R)-5-オキソ-2-(ピリジン-2-イルメチルアミノメチル)ピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間: 2.83分;

20 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 393 (M+H)+。

実施例17(28)

2-(2-((2R)-5- オキソ-2-(2-(ピリジン-2- イル) ェ チルアミノメチル) ピロリジン-1- イル) エチルチオ) <math>-1, 3- チアゾ

25 ールー4ーカルボン酸

HPLC保持時間: 2.71分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 407 (M+H)+。

実施例17(29)

2-(2-((2R) -5-オキソー2-(ピリジン-3-イルメチルアミノメチル)ピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間: 2.66分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 393 (M+H)[†]。

10 実施例17(30)

2-(2-(2R)-5-オキソ-2-(ピリジン-4-イルメチルアミノメチル)ピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1, 3-チアゾール-4

HPLC保持時間: 2.65分;

15 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 393 (M+H)⁺。

実施例17(31)

2-(2-((2R)-2-(1-x)+2) カルボニルピペリジン-4-4 ルアミノメチル) -5-3 キソピロリジン-1-4ル)エチルチオ)-1 ,

20 3ーチアゾールー4ーカルボン酸

HPLC保持時間: 2.93分;

MASS \vec{r} - β (ESI, Pos. 20 V): 457 (M+H)⁺.

実施例17(32)

25 2-(2-((2R)-5-オキソー2-(2-(ピペリジン-1-イル)エチルアミノメチル) ピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チア



ゾールー4ーカルボン酸

HPLC保持時間: 2.73分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 413 (M+H)[†]。

5 実施例17(33)

2-(2-((2R)-2-(パーヒドロキノリン-1-イルメチル)-5 -オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4- カルボン酸

HPLC保持時間: 2.97分;

10 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 424 (M+H)⁺。

実施例17(34)

2-(2-((2R)-2-(t-ブチルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ)-1、3-チアゾール-4-カルボン酸

15 HPLC保持時間: 2.80分;

MASSデータ (ESL, Pos. 20 V): 358 (M+H)[†]。

実施例17(35)

20 ル) ピロリジンー1ーイル) エチルチオ) -1, 3ーチアゾール-4ーカル ボン酸

HPLC保持時間: 2.98分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 406 (M+H)[†]。

25 実施例17(36)

2-(2-((2R)-2-(1, 2-i))



5ーオキソピロリジンー1ーイル) エチルチオ) -1, 3ーチアゾールー4-カルボン酸

HPLC保持時間: 2.88分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 372 (M+H)+。

5

15

実施例17(37)

2-(2-(2R)-2-(2-)++2-1-) エチルエチルアミノメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

10 HPLC保持時間:2.80分;

MASS \vec{r} - β (ESI, Pos. 20 V): 374 (M+H) $^{+}$.

実施例17(38)

2-(2-((2R)-2-(1,3-ジメチルブチルアミノメチル)-5 -オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4- カルボン酸

HPLC保持時間: 2.98分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 386 (M+H)+。

20 実施例17(39)

2-(2-((2R)-2-(1-メチルプロピルアミノメチル)-5-オキソピロリジン<math>-1-イル) エチルチオ)-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間:2.83分;

25 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 358 (M+H)⁺。

実施例17(40)

2-(2-(2R)-2-(1-xチルプロピルアミノメチル)-5-オキソピロリジン<math>-1-4ル) エチルチオ)-1, 3-4アゾール-4-カルボン酸

5 HPLC保持時間: 2.88分;

MASS \vec{r} (ESI, Pos. 20 V): 372 (M+H)⁺.

実施例17(41)

10 ソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間: 2.93 分;

MASS \vec{r} - β (ESI, Pos. 20 V): 372 (M+H)⁺.

15 実施例17(42)

2-(2-(2R)-2-(2-)++シベンジルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ)-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間: 2.97分:

20 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 422 (M+H)[†]。

実施例17(43)

2-(2-(2R)-2-(2-) -2-(

25 ボン酸

HPLC保持時間: 2.99分;

5

20

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): $406 (M + H)^{+}$ 。

実施例17(44)

2-(2-((2R)-2-(3-メトキシベンジルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間: 2.97分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 422 (M+H)+。

10 実施例17(45)

 $2-(2-((2R)-2-(4-\rho pp pr v) - 2-(4-\rho pp pr v)$

HPLC保持時間: 3.04分;

15 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 426 (M+H)⁺。

実施例17(46)

ルボン酸

2-(2-((2R)-2-(4-メトキシベンジルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ)-1, 3-チアゾール-4-カ

HPLC保持時間:2.96分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 422 (M+H)+。

実施例17(47)

25 2-(2-((2R)-2-(4-メチルベンジルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ)-1, <math>3-チアゾール-4-カル



ボン酸

HPLC保持時間:3.00分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 406 (M+H)+。

5 実施例17(48)

2-(2-(2R)-2-(2,2-i) 2-i 2-i

HPLC保持時間: 2.91分;

10 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 372 (M+H)⁺。

実施例17(49)

2-(2-(2R)-2-(2-) 2-

15 ボン酸

HPLC保持時間: 2.83分;

MASS \vec{r} - β (ESI, Pos. 20 V): 358 (M+H)⁺.

実施例17(50)

20 2-(2-((2R)-2-(2-7ルオロエチルアミノメチル)-5-オキソピロリジン<math>-1-7ル)エチルチオ)-1, 3-7チアゾール-4-7ルボン酸

HPLC保持時間: 2.70分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 348 (M+H)+。

25

実施例17(51)



2-(2-(2R)-2-(2-7ェニルアミノエチルアミノメチル)-5-オキソピロリジン<math>-1-4ル)エチルチオ)-1, 3-4アゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間:3.01分;

5 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 421 (M+H)⁺。

実施例17(52)

2-(2-(2R)-2-(N-(2-ジェチルアミノエチル)-N-メチルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ)-1,

10 3ーチアゾールー4ーカルボン酸

HPLC保持時間: 2.73分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 415 (M+H)+。

実施例17(53)

15 2-(2-((2R)-2-(2-メトキシエチルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ)-1, <math>3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間: 2.77分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 360 (M+H)+。

20

実施例17(54)

25 HPLC保持時間: 3.09分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 420 (M+H)+。



実施例17(55)

2-(2-((2R)-2-(4-フェニルブチルアミノメチル)-5-オキソピロリジン<math>-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カル

5 ボン酸

HPLC保持時間:3.16分;

MASS \vec{r} - β (ESI, Pos. 20 V): 434 (M+H)⁺.

実施例17(56)

10 2-(2-((2R)-2-(ペンチルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸HPLC保持時間:2.97分;
MASSデータ(ESI, Pos. 20 V):372 (M+H)*。

15 実施例17(57)

2-(2-(2R)-2-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-5-オキソピロリジン<math>-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間: 2.94分;

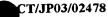
20 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 406 (M+H)⁺。

実施例17(58)

2-(2-((2R)-2-(N-メチル-N-(2-フェニルエチル)) ア ミノメチル) <math>-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-

25 チアゾールー4ーカルボン酸

HPLC保持時間:3.02分;



MASS \vec{r} -9 (ESI, Pos. 20 V): 420 (M+H)⁺.

実施例17(59)

ルー4ーカルボン酸

2-(2-((2R)-2-(N-ベンジル-N-イソプロピルアミノメチル) <math>-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾー

HPLC保持時間: 2.96分;

MASS \vec{r} - β (ESI, Pos. 20 V): 434 (M + H)⁺.

10 実施例17(60)

2-(2-(2R)-2-(N,N-ビス(2-メチルプロピル)アミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3ーチアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間: 2.97分;

15 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 414 (M+H)⁺。

実施例17(61)

2-(2-((2R)-2-(N-ベンジル-N-エチルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) <math>-1, 3-チアゾール-4

20 ーカルボン酸

HPLC保持時間: 2.96分;

MASS \vec{r} - β (ESL Pos. 20 V): 420 (M+H)⁺.

実施例17(62)



ン酸

HPLC保持時間: 2.76分;

MASS \vec{r} (ESI, Pos. 20 V): 358 (M+H)⁺.

5 実施例17(63)

2-(2-(2R)-2-(N-メチル-N-プロピルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ)-1, <math>3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間: 2.81分;

10 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 358 (M+H)[†]。

実施例17(64)

2-(2-((2R)-2-(N,N-ジプロピルアミノメチル)-5-オキソピロリジン<math>-1-(1-1) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カル

15 ボン酸

HPLC保持時間: 2.88分;

MASS \vec{r} - \vec{r} (ESI, Pos. 20 V): 386 (M+H)⁺.

実施例17(65)

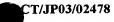
20 2-(2-((2R)-2-(N-ベンジル-N-ブチルアミノメチル)-5-オキソピロリジン<math>-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間:3.08分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 448 (M+H)[†]。

25

実施例17(66)



2-(2-(2R)-2-ブチルアミノメチルー5-オキソピロリジンー 1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾールー<math>4-カルボン酸

HPLC保持時間: 2.88分;

MASS \vec{r} - β (ESI, Pos. 20 V): 358 (M+H)⁺.

5

実施例17(67)

10 HPLC保持時間: 3.09分;

MASS \vec{r} - β (ESL Pos. 20 V): 410 (M+H)[†].

実施例17(68)

2-(2-((2R)-2-(シクロプロピルメチルアミノメチル)-5-15 オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間: 2.82分;

MASS \vec{r} - β (ESI, Pos. 20 V): 356 (M+H)⁺.

20 実施例17(69)

2-(2-(2R)-2-(4-t-ブチルシクロヘキシルアミノメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾールー4-カルボン酸

HPLC保持時間: 3.23分;

25 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 440 (M+H)[†]。



実施例17(70)

2-(2-((2R)-2-(1-プロピルブチルアミノメチル)-5-オキソピロリジン<math>-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

5 HPLC保持時間: 3.06分;

MASS \vec{r} -9 (ESI, Pos. 20 V): 400 (M+H)⁺.

実施例17(71)

2-(2-((2R)-2-(N-メチル-N-(2-メチルプロピル)) ア

10 ミノメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間: 2.85分;

MASS \vec{r} - β (ESI, Pos. 20 V): 372 (M+H)⁺.

15 実施例17(72)

2-(2-(2R)-2-(N-エチル-N-プロピルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ)-1, <math>3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間: 2.81分;

20 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 372 (M+H)⁺。

実施例17(73)

2-(2-(2R)-2-(N-エチル-N-(ピリジン-4-イルメチル) アミノメチル) <math>-5- オキソピロリジン-1- イル) エチルチオ) -1,

25 3ーチアゾールー4ーカルボン酸

HPLC保持時間: 2.78分;



MASS \vec{r} - β (ESI, Pos. 20 V): 421 (M+H) $^{+}$.

実施例17(74)

2- (2- ((2R) -2- (2- (N-エチル-N- (3-メチルフェニ

5 ル))エチルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチ

オ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間:3.09分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 463 (M+H)⁺。

10 実施例17(75)

2-(2-(2R)-2-(2-(ピリジン-4-イル) エチルアミノメ チル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾ -ル-4-カルボン酸

HPLC保持時間: 2.66分;

15 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 407 (M+H)⁺。

実施例17(76)

2-(2-(2R)-2-(4-t-ブチルベンジルアミノメチル)-5 -オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-

20 カルボン酸

HPLC保持時間:3.21分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 448 $(M + H)^{+}$.

実施例17(77)



カルボン酸

HPLC保持時間:2.88分;

MASS \vec{r} (ESI, Pos. 20 V): 390 (M + H)⁺.

5 実施例17(78)

2-(2-((2R)-2-(N-メチル-N-イソプロピルアミノメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1,3-チアゾールー4-カルボン酸

HPLC保持時間: 2.76分;

10 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 358 (M+H)[†]。

実施例17(79)

2-(2-((2R)-2-7) + 2-7) + 2-7 + 2

15 HPLC保持時間:2.76分;

MASS \vec{r} - β (ESI, Pos. 20 V): 344 (M+H)⁺.

実施例17(80)

2- (2- ((2R) -2- (2- (チオフェン-2-イル) エチルアミノ

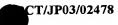
20 メチル) -5 - オキソピロリジン-1 - イル) エチルチオ) -1, 3 - チア ゾール-4 - カルボン酸

HPLC保持時間: 2.96分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 412 (M+H)⁺。

25 実施例17(81)

2-(2-(2R)-2-(2-t-ブチルチオエチルアミノメチル)-



5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4 -カルボン酸

HPLC保持時間: 3.02分;

MASS \vec{r} - \vec{r} (ESI, Pos. 20 V): 418 (M + H) † .

5

実施例17(82)

2-(2-((2R)-2-(1-ベンジルピロリジン-3-イルアミノメ チル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾ -ル-4-カルボン酸

10 HPLC保持時間: 2.86分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): $461 (M + H)^{+}$.

実施例17(83)

2- (2- ((2R) -2- (N- (2-プロペニル) -N-シクロペンチ

15 ルアミノメチル) -5 - オキソピロリジン -1 - イル) エチルチオ) -1,

3-チアゾールー4-カルボン酸

HPLC保持時間: 2.89分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 410 (M+H)⁺。

20 実施例17(84)

HPLC保持時間: 2.93分;

25 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 396 (M+H)⁺。



実施例17(85)

2-(2-(2R)-2-(2-(ピリジン-3-4ル) エチルアミノメ チル) -5-オキソピロリジン-1-4ル) エチルチオ) -1, 3-チアゾ ール-4-カルボン酸

5 HPLC保持時間: 2.67分;

MASS \vec{r} - \vec{r} (ESI, Pos. 20 V): 407 (M+H) $^{+}$.

実施例17(86)

2-(2-(2R)-2-(2R)-2-7x=2)

10 ν) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾー $\nu-4-$ カルボン酸

HPLC保持時間: 3.02分:

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 420 (M+H)+。

15 実施例17(87)

2-(2-((2R)-2-(ピラゾール-3-イルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ)-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間: 2.81分;

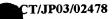
20 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 368 (M+H)⁺。

実施例17(88)

2-(2-(2R)-2-(1, 2, 3, 6-F)) トラヒドロピリジン-1 ーイルメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3

25 ーチアゾールー4ーカルボン酸

HPLC保持時間:2.76分;



MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 368 (M+H)+。

実施例17(89)

2-(2-((2R)-2-(2-フルオロベンジルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ)-1,3-チアゾールー4-カルボン酸

HPLC保持時間: 2.93分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 410 (M+H)⁺。

10 実施例17(90)

HPLC保持時間: 2.96分;

15 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 410 (M+H)[†]。

実施例17(91)

20 ルボン酸

HPLC保持時間:3.03分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 420 (M+H)[†]。

実施例17(92)

25 2-(2-((2R)-2-(2,5-ジフルオロベンジルアミノメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) <math>-1,3-チアゾールー



4-カルボン酸

HPLC保持時間: 2.96分;

MASS \vec{r} (ESI, Pos. 20 V): 428 (M+H)⁺.

5 実施例17(93)

HPLC保持時間: 2.80分;

10 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 396 (M+H)⁺。

実施例17(94)

15 ルボン酸

HPLC保持時間: 2.90分;

MASSデータ (ESL, Pos. 20 V): 390 (M+H)[†]。

実施例17(95)

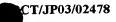
20 2-(2-((2R)-2-(N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N-メチルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間: 2.63 分;

MASS \vec{r} - β (ESI, Pos. 20 V): 401 (M + H) $^{+}$.

25

実施例17(96)



HPLC保持時間: 3.02分;

5 MASSデータ (ESL, Pos. 20 V): 424 (M+H)⁺。

実施例17(97)

2-(2-((2R)-2-シクロオクチルアミノメチルー5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) <math>-1, 3-チアゾールー4-カルボン酸

10 HPLC保持時間:3.06分;

MASS \vec{r} - β (ESI, Pos. 20 V): 412 (M+H)⁺.

実施例17(98)

2-(2-((2R)-2-(3-ピロリン-1-イルメチル)-5-オキ 15 ソピロリジン-1-イル) エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-カルボ ン酸

HPLC保持時間: 2.73分;

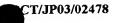
MASS \vec{r} - \vec{r} (ESI, Pos. 20 V): 354 (M+H)⁺.

20 実施例17(99)

2-(2-(2R)-2-(2-メチルピペリジン-1-イルメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1, 3-チアゾール-4

HPLC保持時間: 2.79分;

25 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 384 (M+H)⁺。



実施例17(100)

2-(2-(2R)-2-(3-メチルピペリジン-1-イルメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1, 3-チアゾール-4

5 HPLC保持時間: 2.86分;

MASS \vec{r} (ESI, Pos. 20 V): 384 (M + H)⁺.

実施例17(101)

2- (2- ((2R) -2- (4-メチルピペリジン-1-イルメチル)-

10 5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4 -カルボン酸

HPLC保持時間: 2.86分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 384 (M+H)⁺。

15 実施例17(102)

HPLC保持時間: 2.67分;

20 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 429 (M+H)⁺。

実施例17(103)

2-(2-(2R)-2-(アゼパン-1-イルメチル)-5-オキソピ ロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

25 HPLC保持時間: 2.84分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 384 $(M + H)^{+}$.



実施例17(104)

2-(2-(2R)-2-(1,1,3,3-テトラメチルブチルアミノ メチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1,3-チア

5 ゾールー4ーカルボン酸

HPLC保持時間:3.06分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): $414 (M + H)^{\dagger}$.

実施例17(105)

10 2-(2-((2R)-2-(1,1-ジメチルプロピルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ)-1,3-チアゾール-4 -カルボン酸

HPLC保持時間:2.85分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 372 (M+H)⁺。

15

実施例17(106)

2-(2-(2R)-2-(1-) チルー3ーフェニルプロピルアミノメチル) -5- オキソピロリジンー1- イル)エチルチオ)-1 , 3- チアゾール-4- カルボン酸

20 HPLC保持時間: 3.10分;

MASS \vec{r} - β (ESI, Pos. 20 V): 434 (M+H) $^{+}$.

実施例17(107)

 2-(2-((2R)-2-(1,5-ジメチルへキシルアミノメチル) 5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-ーカルボン酸



HPLC保持時間:3.18分;

MASS \vec{r} - \vec{r} (ESI, Pos. 20 V): 414 (M+H)⁺.

実施例17(108)

5 2-(2-((2R)-2-(1-メチルヘキシルアミノメチル)-5-オ キソピロリジン-1-イル) エチルチオ)-1,3-チアゾールー4-カル ボン酸

HPLC保持時間:3.09分;

MASS \vec{r} - β (ESI, Pos. 20 V): 400 (M+H)⁺.

10

実施例17(109)

2-(2-((2R)-2-(1-メチルへプチルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ)-1, <math>3-チアゾール-4-カルボン酸

15 HPLC保持時間:3.20分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 414 (M+H)⁺。

実施例17(110)

2-(2-(2R)-2-(2-0) ロロベンジルアミノメチル) -5-オ

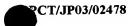
20 キソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1,3-チアゾール-4-カル ボン酸

HPLC保持時間: 2.96分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 426 (M+H)⁺。

25 実施例17(111)

 $2-(2-(2R)-2-(4-7)x^{2}+7)x^{2}+7x^{$



オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カ ルボン酸

HPLC保持時間: 2.98分;

MASS \vec{r} - β (ESI, Pos. 20 V): 410 (M+H)⁺.

5

15

実施例17(112)

2-(2-(2R)-2-(2-x チルヘキシルアミノメチル)-5-オキソピロリジン<math>-1-イル) x チルチオ) -1 , 3-チアゾール-4-カルボン酸

10 HPLC保持時間:3.18分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 414 (M+H) $^{+}$ 。

実施例17(113)

2-(2-((2R)-2-(2-ジメチルアミノエチルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間: 2.65分;

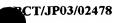
MASS \vec{r} - \vec{r} (ESI, Pos. 20 V): 373 (M+H)⁺.

20 実施例17(114)

2-(2-(2R)-2-(2-プロピニルアミノメチル)-5-オキソピロリジン<math>-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間: 2.74分;

25 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 340 (M+H)⁺。



実施例17(115)

2-(2-((2R)-2-(2-プロペニルアミノメチル)-5-オキソピロリジン<math>-1-イル) エチルチオ)-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

5 HPLC保持時間: 2.76分;

MASS \vec{r} (ESI, Pos. 20 V): 342 (M+H)⁺.

実施例17(116)

10

2-(2-((2R)-2-(3-メチルブチルアミノメチル)-5-オキソピロリジン<math>-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間: 2.95分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 372 (M+H)⁺。

15 実施例17(117)

2-(2-(2R)-2-(3-ジメチルアミノプロピルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾールー4-カルボン酸

HPLC保持時間: 2.64分;

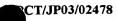
20 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 387 (M+H)⁺。

実施例17(118)

2-(2-((2R)-2-(3-x)+2) - 2 - (2-(2R)-2-(3-x)+2) - 2 - (2-(2R)-2-(3-x)+2) - 2 - (3-x) - (3-x)

25 ルボン酸

HPLC保持時間: 2.86分;



MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 388 (M+H)+。

実施例17(119)

2- (2- ((2R) -2-オクチルアミノメチル-5-オキソピロリジン

5 -1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間: 3.25分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 414 (M+H)+。

実施例17(120)

 2-(2-((2R) -2-ノニルアミノメチル-5-オキソピロリジンー 1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸 HPLC保持時間:3.34分;

MASS \vec{r} -9 (ESI, Pos. 20 V): 428 (M+H) $^{+}$.

15 実施例17(121)

2-(2-(2R)-2-(2,6-ジフルオロベンジルアミノメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1,3-チアゾールー4-カルボン酸

HPLC保持時間: 2.93分;

20 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 428 (M+H)⁺。

実施例17(122)

2-(2-((2R)-2-(3-)++)) ロピルアミノメチル) -5- オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カ

25 ルボン酸

HPLC保持時間: 2.81分;



MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 374 (M+H)⁺。

実施例17(123)

2-(2-(2R)-2-(3-ブトキシプロピルアミノメチル)-5-

5 オキソピロリジンー1ーイル)エチルチオ)ー1,3ーチアゾールー4ーカルボン酸

HPLC保持時間:3.05分;

MASS \vec{r} - β (ESI, Pos. 20 V): 416 (M+H)⁺.

10 実施例17(124)

2-(2-(2R)-2-(N,N-ビス(2-メトキシエチル)アミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間: 2.83分;

15 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 418 (M+H)⁺。

実施例17(125)

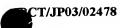
20 ボン酸

HPLC保持時間:3.03分;

MASS \vec{r} - β (ESI, Pos. 20 V): 426 (M+H)⁺.

実施例17(126)

25 2-(2-((2R)-2-(3-i))+i) 2-(3-i)+i) 2-(2-(2R)-2-(3-i)+i) 2-(2-(2R)-2-(3-i)+i) 2-(3-i)+i) 2-(3-i)+i 2-(3-i)+i



3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間: 2.69分:

MASS \vec{r} - β (ESL, Pos. 20 V): 415 (M+H)⁺.

5 実施例17(127)

2-(2-(2R)-2-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル メチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間: 2.66分;

10 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 399 (M+H)⁺。

実施例17(128)

2-(2-((2R)-2-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4

15 ーカルボン酸

HPLC保持時間: 2.75分;

MASS \vec{r} - β (ESI, Pos. 20 V): 399 (M+H)⁺.

実施例17(129)

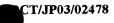
20 2-(2-((2R)-2-((1S)-1-シクロヘキシルエチルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ)-1, 3-チア ゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間:3.06分;

MASS \vec{r} - β (ESI, Pos. 20 V): 412 (M+H)⁺.

25

実施例17(130)



2-(2-(2R)-2-(5-) チャプ カー 3- イルアミノメチル) -5- オキソピロリジン-1- イル)エチルチオ)-1 , 3- チアゾール-4- カルボン酸

HPLC保持時間: 2.85分;

5 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 382 (M+H)⁺。

実施例17(131)

2-(2-((2R)-2-((1R)-1-(4-メチルフェニル) エチルアミノメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1,

10 3ーチアゾールー4ーカルボン酸

HPLC保持時間:3.04分;

MASS \vec{r} - β (ESI, Pos. 20 V): 420 (M+H)⁺.

実施例17(132)

HPLC保持時間: 2.96分;

MASS \vec{r} - β (ESI, Pos. 20 V): 408 (M+H)⁺.

20

実施例17(133)

2-(2-(2R)-2-(2,6-ジメチルモルホリンー4ーイルメチル) <math>-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

25 HPLC保持時間:2.81分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 400 (M+H)⁺。



実施例17(134)

2-(2-((2R)-2-(N-メチル-N-(2-(ピリジン-2-イル) エチル) アミノメチル) <math>-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチ

5 オ)-1,3ーチアゾール-4ーカルボン酸

HPLC保持時間: 2.73分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 421 (M+H)⁺。

実施例17(135)

10 2-(2-((2R)-2-(N-メチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル) アミノメチル) <math>-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間: 2.61分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 413 (M+H)+。

15

実施例17(136)

2-(2-(2R)-2-(1,1-ジェチル-2-プロピニルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸

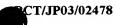
20 HPLC保持時間: 2.91分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 396 (M+H)⁺。

実施例17(137)

2-(2-(2R)-2-(N-x+v-N-x+v-x+v)-5)

25 ーオキソピロリジンー1ーイル) エチルチオ) -1, 3ーチアゾール-4ー カルボン酸



HPLC保持時間: 2.71分;

MASS \vec{r} - β (ESI, Pos. 20 V): 344 (M+H)⁺.

実施例17(138)

2-(2-((2R)-2-(N-エチル-N-(2-メチル-2-プロペニル)アミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1.3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間: 2.78分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 384 (M+H)+。

10

実施例17(139)

2-(2-((2R)-2-(1-(4-7)ルオロフェニル) エチルアミノメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1,3-チアゾール-4-カルボン酸

15 HPLC保持時間:3.01分;

MASS \vec{r} - β (ESI, Pos. 20 V): 424 (M + H)⁺.

実施例17(140)

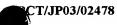
2- (2- ((2R) -2- ((1R, 2R, 4S) -ビシクロ[2. 2.

HPLC保持時間: 2.95分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 396 (M+H)+。

25 実施例17(141)

2-(2-((2R)-2-((2S)-2-メトキシメチルピロリジンー



1ーイルアミノメチル) -5ーオキソピロリジン-1ーイル) エチルチオ)-1、3ーチアゾール-4ーカルボン酸

HPLC保持時間: 2.83分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 400 (M+H)⁺。

5

実施例17(142)

2-(2-(2R)-2-(1,2,4-)リアゾールー4-イルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸

10 HPLC保持時間: 2.79分;

MASS \vec{r} -9 (ESI, Pos. 20 V): 369 (M+H)⁺.

実施例17(143)

2-(2-((2R)-2-(1-メチルベンズイミダゾールー2-イルア

15 ミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間: 2.93分;

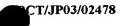
MASS \vec{r} (ESI, Pos. 20 V): 432 (M+H)⁺.

20 実施例17(144)

2-(2-(2R)-5-オキソー2-(5-フェニルピラゾールー3-イルアミノメチル)ピロリジンー1-イル)エチルチオ)-1, 3-チアゾールー4-カルボン酸

HPLC保持時間:3.03分;

25 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 444 (M+H)⁺。



実施例17(145)

2-(2-(2R)-5-オキソ-2-(チオフェン-2-イルメチルア ミノメチル) ピロリジン<math>-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

5 HPLC保持時間: 2.89分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 398 (M+H)⁺。

実施例17(146)

2- (2- ((2R) -2- (2- (4-アミノスルホニルフェニル) エチ

10 ルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,

3-チアゾールー4-カルボン酸

HPLC保持時間: 2.85分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): $485 (M + H)^{+}$.

15 実施例17(147)

2-(2-(2R)-2-(アダマンタン-1-イルメチル) アミノ) メ チル) <math>-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾ -ル-4-カルボン酸

HPLC保持時間:3.18分;

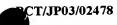
20 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 450 (M+H)[†]。

実施例17(148)

2-(2-((2R)-2-(4-アミノスルホニルベンジルアミノメチル) -5-オキソピロリジン<math>-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾールー

25 4ーカルボン酸

HPLC保持時間: 2.83 分;



MASS \vec{r} - β (ESI, Pos. 20 V): 471 (M+H)⁺.

実施例17(149)

2-(2-((2R)-2-(6,7-i))+i)-1,2,3,4-j

5 ラヒドロイソキノリンー2ーイルメチル)ー5ーオキソピロリジンー1ーイル)エチルチオ)ー1、3ーチアゾールー4ーカルボン酸

HPLC保持時間:2.93分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 478 (M+H)+。

10 実施例17(150)

2- (2- ((2R) -2- (6, 7-ヒドロキシ-1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イルメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸 HPLC保持時間: 2.81分;

15 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 464 (M+H)⁺。

実施例17(151)

2-(2-((2R)-2-(2-(3,4-ジヒドロキシフェニル) エチルアミノメチル) <math>-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1,

20 3ーチアゾールー4ーカルボン酸

HPLC保持時間: 2.83分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 438 (M+H)⁺。

実施例17(152)

25 2-(2-((2R)-5-オキソ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチ ルアミノメチル) ピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾー



ルー4ーカルボン酸

HPLC保持時間:2.89分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 384 (M+H)*。

5 実施例17(153)

2-(2-(2R)-2-(3-メチルベンジルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ)-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間:3.01分;

10 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 406 (M+H)⁺。

実施例17(154)

2-(2-((2R)-2-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) <math>-1, 3-チアゾール-4

15 ーカルボン酸

HPLC保持時間: 2.73分;

MASS \vec{r} - β (ESI, Pos. 20 V): 453 (M+H)⁺.

実施例17(155)

20 2-(2-((2R)-2-(4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル)ピペラジン-1-イルメチル)-5-オキソピロリジン-1-イルノチル)エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間: 2.96分;

MASS \vec{r} - β (ESI, Pos. 20 V): 505 (M+H)⁺.

25

実施例17(156)

2-(2-(2R)-5-オキソー2-(4-(3-トリフルオロメチル フェニル) ピペラジン-1-イルメチル) ピロリジン-1-イル) エチルチオ) <math>-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間: 3.22分;

5 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 515 (M+H)⁺。

実施例17(157)

10 3ーチアゾールー4ーカルボン酸

HPLC保持時間: 3.01分;

MASS \vec{r} - \vec{r} (ESI, Pos. 20 V): 477 (M+H) $^{+}$.

実施例17(158)

15 2-(2-((2R)-5-オキソー2-(4-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン-1-イルメチル)ピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3-チアゾールー4-カルボン酸

HPLC保持時間: 3.23分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 515 (M+H)[†]。

20

実施例17(159)

2-(2-((2R)-2-(N-メチル-N-(4-(ピリジン-3-イル) ブチル) アミノメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

25 HPLC保持時間:2.75分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 449 (M+H)+。



実施例17(160)

2-(2-(2R)-2-(N-メチル-N-(2-(ピリジンー4-イル) エチル) アミノメチル) <math>-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチ

HPLC保持時間:2.68分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 421 (M+H)+。

オ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

実施例17(161)

2-(2-((2R)-2-(N-メチル-N-(ピリジン-3-イルメチル) アミノメチル) <math>-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間: 2.73分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 407 (M+H)⁺。

15

5

実施例17(162)

2-(2-(2R)-2-(N-メチル-N-(6-メチルピリジン-2-(1) アミノメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

20 HPLC保持時間: 2.91分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 421 (M+H)⁺。

実施例17(163)

2-(2-((2R) -2-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イルメ
 チル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸



HPLC保持時間: 2.91分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 453 (M+H)+。

実施例17(164)

5 2-(2-((2R)-2-(4-(3-メトキシフェニル) ピペラジンー

1-イルメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1,

3-チアゾールー4-カルボン酸

HPLC保持時間:3.05分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 477 (M+H)+。

10

実施例17(165)

2- (2- ((2R) -2- (4- (2-メトキシフェニル) ピペラジンー

1-イルメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1,

3-チアゾール-4-カルボン酸

15 HPLC保持時間: 3.02分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): $477 (M + H)^{+}$.

実施例17(166)

2- (2- ((2R) -2- (4- (2, 4-ジメトキシフェニル) ピペラ

20 ジン-1-イルメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ)

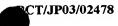
-1,3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間:3.04分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 507 (M+H)+。

25 実施例17(167)

2- (2- ((2R) -2- (4- (2, 4-ジメチルフェニル) ピペラジ



ン-1-イルメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1.3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間: 3.21分;

MASS \vec{r} - β (ESI, Pos. 20 V): 475 (M+H) $^{+}$.

5

実施例17(168)

2-(2-((2R)-5-オキソ-2-(4-((2E)-3-フェニル -2-プロペニル) ピペラジン-1-イルメチル) ピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

10 HPLC保持時間:3.07分;

MASS \vec{r} (ESI, Pos. 20 V): 487 (M+H)⁺.

実施例17(169)

2-(2-((2R) -5-オキソ-2-(4-(2-オキソ-2-ピロリ
 ジン-1-イルエチル) ピペラジン-1-イルメチル) ピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間: 2.84分;

MASS \vec{r} - β (ESI, Pos. 20 V): 482 (M+H)⁺.

20 実施例17(170)

2-(2-((2R)-2-(4-x)+2) カルボニルピペラジン-1-イルメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間:2.89分;

25 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 443 (M+H)⁺。



実施例17(171)

2-(2-((2R) -5-オキソー2-(4-オキソー1-フェニルー1,3,8-トリアザスピロ[4.5] デカン-8-イルメチル) ピロリジンー1-イル) エチルチオ) -1,3-チアゾールー4-カルボン酸

5 HPLC保持時間: 3.01分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 516 (M+H)⁺。

実施例17(172)

2-(2-((2R)-5-オキソ-2-(4-(5-トリフルオロメチル 10 ピリジン-2-イル)-1, 4-ジアゼパン-1-イルメチル)ピロリジン -1-イル)エチルチオ)-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸 HPLC保持時間:3.15分; MASSデータ(ESI, Pos. 20 V):530(M+H)*。

15 実施例17(173)

2-(2-((2R)-2-(N-(2-(3,4-ジメトキシフェニル) エチル)-N-メチルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間: 2.98分;

20 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 480 (M+H)⁺。

実施例17(174)

2-(2-((2R)-2-(N-ベンジル-N-(2-シアノエチル))アミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1, 3-

25 チアゾールー4ーカルボン酸

HPLC保持時間:3.18分;

MASSデータ (ESL, Pos. 20 V): 445 (M+H)+。

実施例17(175)

2- (2- ((2R) -2- (N-ベンジル-N- (2-ジメチルアミノエ

5 チル) アミノメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -

1,3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間:3.03分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): $463 (M + H)^{+}$ 。

10 実施例17(176)

2-(2-((2R)-2-(N-(フラン-2-イルメチル)-N-メチルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間: 2.88分;

15 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 396 (M+H)⁺。

実施例17(177)

2-(2-((2R)-2-(N-エチル-N-(4-ヒドロキシブチル) アミノメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3

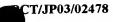
20 ーチアゾールー4ーカルボン酸

HPLC保持時間: 2.77分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 402 (M+H)⁺。

実施例17(178)

25 2-(2-((2R)-2-(N,N-ビス(2-エトキシエチル)アミノ メチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1, 3-チア



ゾールー4-カルボン酸

HPLC保持時間:3.00分;

MASS \vec{r} - \vec{r} (ESI, Pos. 20 V): 446 (M + H)⁺.

5 実施例17(179)

HPLC保持時間: 2.79分;

10 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 383 (M+H)⁺。

実施例17(180)

15 チアゾールー4ーカルボン酸

HPLC保持時間: 2.80分;

MASS \vec{r} - β (ESI, Pos. 20 V): 374 (M+H)⁺.

実施例17(181)

2-(2-((2R)-2-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒド ロ-β-カルボリン-2-イルメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間:3.03分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 487 (M+H)+。

25

実施例17(182)



2-(2-((2R)-2-(3,4-ジヒドロピリド[4,3-b]-1,6-ナフチリジン-2-イルメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸HPLC保持時間:2.74分;

5 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 470 (M+H)⁺。

実施例17(183)

10 HPLC保持時間: 3.20分; MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 378 (M+H)[†]。

実施例17(184)

2-(2-((2R)-2-(2-メトキシフェニルアミノメチル)-5-15 オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3-チアゾールー4-カルボン酸

HPLC保持時間:3.18分;

MASS \vec{r} - β (ESI, Pos. 20 V): 408 (M+H)⁺.

20 実施例17(185)

2-(2-(2R)-2-(2-x チルフェニルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ)-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間:3.35分;

25 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 392 (M+H)⁺。

実施例17(186)

2-(2-(2R)-2-(2,3-ジメチルフェニルアミノメチル)-5-オキソピロリジン<math>-1-イル) エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸

5 HPLC保持時間: 3.34分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 406 (M+H)+。

実施例17(187)

2- (2- ((2R) -2- (2, 4-ジメチルフェニルアミノメチル) -

10 5ーオキソピロリジンー1ーイル) エチルチオ) ー1, 3ーチアゾールー4 ーカルボン酸

HPLC保持時間:3.33分;

MASS \vec{r} (ESI, Pos. 20 V): 406 (M+H)⁺.

15 実施例17(188)

2-(2-(2R)-2-(2,5-ジメチルフェニルアミノメチル)-5-オキソピロリジン<math>-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間: 3.43分;

20 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 406 (M+H)⁺。

実施例17(189)

2-(2-(2R)-2-(2,6-i) 4-i 4-i 5-i 4-i 5-i 4-i 1-i 1-i

25 ーカルボン酸

HPLC保持時間:3.13分;

MASS \vec{r} - \vec{r} (ESI, Pos. 20 V): 406 (M+H)⁺.

実施例17(190)

2-(2-((2R)-2-(3-メトキシフェニルアミノメチル)-5-

5 オキソピロリジンー1ーイル)エチルチオ)-1,3ーチアゾールー4ーカルボン酸

HPLC保持時間: 3.26分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 408 (M+H)⁺。

10 実施例17(191)

2-(2-(2R)-2-(3-メチルフェニルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ)-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間:3.26分;

15 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 392 (M+H)⁺。

実施例17(192)

2-(2-(2R)-2-(3,4-ジメチルフェニルアミノメチル)-5-オキソピロリジン<math>-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4

20 ーカルボン酸

HPLC保持時間:3.19分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 406 (M+H)⁺。

実施例17(193)



ボン酸

HPLC保持時間: 3.46分;

MASS \vec{r} - β (ESI, Pos. 20 V): 412 (M+H)⁺.

5 実施例17(194)

2-(2-(2R)-2-(4-ジェチルアミノフェニルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾールー 4-カルボン酸

HPLC保持時間: 2.93分;

10 MASSデータ (ESL, Pos. 20 V): 449 (M+H)⁺。

実施例17(195)

15 カルボン酸

HPLC保持時間:3.38分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 424 (M+H)⁺。

実施例17(196)

20 2-(2-((2R)-2-(4-t-ブチルフェニルアミノメチル)-5 -オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3-チアゾールー4-カルボン酸

HPLC保持時間:3.51分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 434 (M+H)⁺。

25

実施例17(197)



HPLC保持時間: 3.40分;

5 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 420 (M+H)[†]。

実施例17(198)

2-(2-(2R)-2-(4-) チンピロリジン-1- イル)エチルチオ)-1 , 3- チアゾール-4- カル

10 ボン酸

HPLC保持時間:3.16分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 392 (M+H)⁺。

実施例17(199)

2-(2-((2R)-2-(2,4-ジメトキシフェニルアミノメチル)
 -5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3ーチアゾールー
 4-カルボン酸

HPLC保持時間: 2.98分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 438 (M+H)⁺。

20

実施例17(200)

2-(2-(2R)-2-(3,4-ジメトキシフェニルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾールー4-カルボン酸

25 HPLC保持時間: 2.98分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): $438 (M + H)^{+}$.



実施例17(201)

2-(2-((2R)-2-(4-(4-(27)2-(2

5 4ーカルボン酸

HPLC保持時間:3.16分;

MASSデータ (ESL, Pos. 20 V): $436 (M + H)^{\dagger}$ 。

実施例17(202)

10 2-(2-(2R)-2-(2-t-ブチルフェニルアミノメチル)-5 -オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ)-1, 3-チアゾール-4- カルボン酸

HPLC保持時間::3.71分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 434 (M+H)+。

15

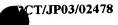
実施例17(203)

20 HPLC保持時間:3.46分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 410 (M+H)+。

実施例17(204)

2-(2-((2R)-2-(2-クロロ-6-メチルフェニルアミノメチ 25 ル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3-チアゾー ル-4-カルボン酸



HPLC保持時間: 3.48分;

MASS \vec{r} - β (ESI, Pos. 20 V): 426 (M + H)⁺.

実施例17(205)

5 2-(2-((2R)-2-(4-メトキシ-2-メチルフェニルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間:3.09分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 422 (M+H)⁺。

10

実施例17(206)

2-(2-(2R)-2-(3,5-ジフルオロフェニルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾールー4-カルボン酸

15 HPLC保持時間:3.46分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 414 (M+H)⁺。

実施例17(207)

2-(2-((2R)-2-(3-x)++シフェニルアミノメチル)-5-

20 オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-カ ルボン酸

HPLC保持時間: 3.36分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 422 (M+H)⁺。

25 実施例17(208)

2-(2-((2R)-2-(3-(1-ヒドロキシエチル) フェニルアミ



ノメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チ アゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間:3.05分;

MASS \vec{r} - β (ESI, Pos. 20 V): 422, 404 (M+H) $^{+}$.

5

実施例17(209)

 $2-(2-((2R)-2-(3-E)^2+2)$ $2-(2-(2R)-2-(3-E)^2+2)$ $2-(3-E)^2+2$ $2-(3-E)^2+2$ 2-(

10 HPLC保持時間: 3.00分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 408 (M+H)⁺。

実施例17(210)

HPLC保持時間: 3.41分;

MASS \vec{r} -9 (ESI, Pos. 20 V): 410 (M+H)⁺.

20 実施例17(211)

2-(2-((2R)-2-(4-シアノメチルフェニルアミノメチル)-5-オキソピロリジン<math>-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間: 3.21分;

25 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 417 (M+H)⁺。

実施例17(212)

2-(2-(2R)-2-(3-E) になって、2-E になって、2-E

5 HPLC保持時間: 3.05分;

MASS \vec{r} - β (ESI, Pos. 20 V): 422 (M+H)⁺.

実施例17(213)

2-(2-((2R)-2-(5-メトキシ-2-メチルフェニルアミノメ10 チル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾ ール-4-カルボン酸

HPLC保持時間:3.37分;

MASS \vec{r} - β (ESI, Pos. 20 V): 422 (M+H)⁺.

15 実施例17(214)

2-(2-(2R)-2-(2-) トキシー6- メチルフェニルアミノメチル) -5- オキソピロリジン-1- イル)エチルチオ)-1 , 3- チアゾール-4- カルボン酸

HPLC保持時間:3.00分;

20 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 422 (M+H)⁺。

実施例17(215)

 $2-(2-(2R)-2-(2-\nu r) / x チルフェニルアミノメチル) - 5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) <math>-1$, 3-チ r ゾール-4

25 ーカルボン酸

HPLC保持時間:3.33分;



MASS \vec{r} -9 (ESL, Pos. 20 V): 417 (M+H)⁺.

実施例17(216)

2-(2-(2R)-5-オキソー2-(5,6,7,8-テトラヒドロ

5 ナフタレン-1-イルアミノメチル)ピロリジン-1-イル)エチルチオ)

-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間:3.58分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 432 (M+H)[†]。

10 実施例17(217)

2-(2-(2R)-2-(4ンダン-5-4ルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-4ル) エチルチオ)-1, 3-チアゾールー<math>4-カルボン酸

HPLC保持時間: 3.23 分;

15 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 418 (M+H)⁺。

実施例17(218)

20 アゾールー4ーカルボン酸

HPLC保持時間:3.07分;

MASS \vec{r} - β (ESI, Pos. 20 V): 422 (M+H)⁺.

実施例17(219)

25 2-(2-((2R)-5-オキソ-2-(キノリン-5-イルアミノメチル) ピロリジン-1-イル) エチルチオ) <math>-1, 3-チアゾール-4-カル



ボン酸

HPLC保持時間: 2.91分;

MASS \vec{r} -9 (ESI, Pos. 20 V): 429 (M+H)⁺.

5 実施例17(220)

2-(2-((2R)-5-オキソ-2-(キノリン-6-イルアミノメチル) ピロリジン-1-イル) エチルチオ) <math>-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間: 2.89分;

10 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 429 (M+H)⁺。

実施例17(221)

15 ボン酸

HPLC保持時間:3.08分;

MASS \vec{r} - β (ESI, Pos. 20 V): 429 (M+H)⁺.

実施例17(222)

20 2-(2-((2R)-2-(2-シアノフェニルアミノメチル)-5-オ キソピロリジン-1-イル) エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-カル ボン酸

HPLC保持時間:3.31分:

MASSデータ (ESL, Pos. 20 V): 403 (M+H)[†]。

25

実施例17(223)



2-(2-((2R)-2-(2-フルオロフェニルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ)-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間:3.37分;

5 MASSデータ (ESL, Pos. 20 V): 396 (M+H)⁺。

実施例17(224)

2-(2-(2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1,3-チアゾールー

10 4ーカルボン酸

HPLC保持時間: 3.41分;

MASS \vec{r} - β (ESL, Pos. 20 V): 414 (M+H)⁺.

実施例17(225)

15 2-(2-((2R)-5-オキソ-2-(2,4,5-トリフルオロフェニルアミノメチル)ピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間: 3.44分;

MASS \vec{r} - β (ESI, Pos. 20 V): 432 (M+H)⁺.

20

実施例17(226)

2-(2-(2R)-5-オキソ-2-(2,4,6-トリフルオロフェニルアミノメチル) ピロリジン-1-イル) エチルチオ) <math>-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

25 HPLC保持時間:3.43分;

MASS \vec{r} - \vec{r} (ESL Pos. 20 V): 432 (M+H) † .



実施例17(227)

2-(2-(2R)-2-(2,5-ジフルオロフェニルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1,3-チアゾールー

5 4ーカルボン酸

HPLC保持時間: 3.41分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 414 (M+H)⁺。

実施例17(228)

2-(2-((2R)-2-(2,6-ジフルオロフェニルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾールー 4-カルボン酸

HPLC保持時間:3.38分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 414 (M+H)[†]。

15

実施例17(229)

20 HPLC保持時間:3.46分;

MASS \vec{r} - β (ESI, Pos. 20 V): 412 (M+H)⁺.

実施例17(230)

2- (2- ((2R) -2- (2-エトキシフェニルアミノメチル) -5-

25 オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カ ルボン酸 HPLC保持時間: 3.28分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 422 (M+H)⁺。

実施例17(231)

5 2-(2-((2R)-2-(2-メチルチオフェニルアミノメチル)-5 -オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3-チアゾールー4-カルボン酸

HPLC保持時間:3.50分;

MASS \vec{r} - β (ESI, Pos. 20 V): 424 (M + H)⁺.

10

実施例17(232)

15 HPLC保持時間: 3.55分;

MASSデータ (ESL, Pos. 20 V): $420 (M + H)^{\dagger}$ 。

実施例17(233)

2-(2-((2R)-2-(2,4,6-F)))

20 ν) -5 -3 + 2

HPLC保持時間:3.15分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 420 (M+H)⁺。

25 実施例17(234)

2- (2- ((2R) -2- (2-イソプロピル-6-メチルフェニルアミ



ノメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チ アゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間:3.35分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 434 (M+H)+。

5

15

実施例17(235)

10 HPLC保持時間: 3.48分;

MASS \vec{r} -9 (ESI, Pos. 20 V): 406 (M+H)⁺.

実施例17(236)

ルー4ーカルボン酸

HPLC保持時間:3.27分;

MASS \vec{r} - β (ESI, Pos. 20 V): 420 (M+H)⁺.

20 実施例17(237)

2-(2-(2R)-2-(2,6-ジェチルフェニルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間:3.40分;

25 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 434 (M+H)⁺。



実施例17 (238)

2-(2-(2R)-2-(3-シアノフェニルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ)-1, <math>3-チアゾール-4-カルボン酸

5 HPLC保持時間: 3.31分:

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 403 (M+H)⁺。

実施例17(239)

2-(2-(2R)-2-(3-7)+7)

10 オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カ ルボン酸

HPLC保持時間: 3.38分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 396 (M+H)+。

15 実施例17(240)

2-(2-(2R)-2-(3,4-ジフルオロフェニルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間: 3.43分;

20 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 414 (M+H)⁺。

実施例17(241)

2-(2-(2R)-2-(5-7)ルオロー2-3 チルフェニルアミノメチル)-5-3 キソピロリジン-1-7 ル)エチルチオ)-1 , 3-5 アゾ

25 ールー4ーカルボン酸

HPLC保持時間: 3.48分;

MASS \vec{r} - β (ESI, Pos. 20 V): 410 (M + H) $^{+}$.

実施例17(242)

HPLC保持時間:3.48分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 412 (M+H)+。

10 実施例17(243)

HPLC保持時間:3.57分;

15 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 426 (M+H)⁺。

実施例17(244)

20 ールー4ーカルボン酸

HPLC保持時間: 3.50分;

MASS \vec{r} - β (ESI, Pos. 20 V): 430 (M + H) $^{+}$.

実施例17(245)



ルー4ーカルボン酸

HPLC保持時間:3.56分;

MASS \vec{r} - β (ESI, Pos. 20 V): 426 (M+H)⁺.

5 実施例17(246)

2-(2-(2R)-2-(3,5-ジメチルフェニルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) <math>-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間:3.32分;

10 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 406 (M+H)⁺。

実施例17(247)

2-(2-((2R)-2-(2-メトキシ-5-メチルフェニルアミノメ チル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾ

15 ールー4ーカルボン酸

HPLC保持時間: 3.25分;

MASS \vec{r} - β (ESI, Pos. 20 V): 422 (M+H)⁺.

実施例17(248)

20 2-(2-((2R)-2-(3-エチルフェニルアミノメチル)-5-オ キソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-カル ボン酸

HPLC保持時間:3.38分;

MASS \vec{r} - β (ESI, Pos. 20 V): 406 (M + H)⁺.

25

実施例17(249)

HPLC保持時間:3.26分;

5 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 396 (M+H)⁺。

実施例17(250)

10 ルー4ーカルボン酸

HPLC保持時間:3.57分;

MASS \vec{r} - β (ESI, Pos. 20 V): 426 (M+H)⁺.

実施例17(251)

15 2-(2-((2R)-2-(4-ニトロフェニルアミノメチル)-5-オ キソピロリジン-1-イル) エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-カル ボン酸

HPLC保持時間:3.29分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): $423 (M + H)^{\dagger}$ 。

20

実施例17(252)

2-(2-((2R)-2-(4-x)+2) - 2 - (2-(2R)-2-(4-x)+2) - 2 - (2-(2R)-2-(2R)-2-(2R)-2-(2R)-2-(2R)-2 - (2R)-2 -

25 HPLC保持時間:3.09分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): $422 (M + H)^{\dagger}$.



実施例17(253)

2-(2-((2R)-2-(4-エチルフェニルアミノメチル)-5-オキソピロリジン<math>-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カル

5 ボン酸

HPLC保持時間:3.31分;

MASSデータ (ESL, Pos. 20 V): $406 (M + H)^{+}$ 。

実施例17(254)

HPLC保持時間: 2.95分;

MASS \vec{r} - \vec{r} (ESL, Pos. 20 V): 422 (M + H) $^{+}$.

15

実施例17(255)

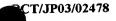
2-(2-(2R)-5- オキソー2-(4- プロピルフェニルアミノメチル) ピロリジン-1- イル) エチルチオ) -1, 3- チアゾール-4- カルボン酸

20 HPLC保持時間: 3.44分;

MASS \vec{r} - β (ESI, Pos. 20 V): 420 (M+H)⁺.

実施例17(256)

2-(2-((2R) -2-(4-ブチルフェニルアミノメチル) -5-オ
 25 キソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸



HPLC保持時間:3.56分;

MASS \vec{r} - \vec{r} (ESL Pos. 20 V): 434 (M+H)⁺.

実施例17(257)

5 2-(2-((2R)-5-オキソ-2-(2-プロピルフェニルアミノメチル) ピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間: 3.61分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 420 (M+H)⁺。

10

20

実施例17(258)

2-(2-((2R)-2-(4-(1-メチルプロピル)) フェニルアミノ メチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1,3-チア ゾール-4-カルボン酸

15 HPLC保持時間: 3.53分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 434 (M+H) $^{+}$ 。

実施例17(259)

2-(2-((2R)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニルアミノメ チル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾ ールー4-カルボン酸

HPLC保持時間: 3.52分;

MASS \vec{r} - \vec{r} (ESI, Pos. 20 V): 430 (M+H)⁺.

25 実施例17(260)

2-(2-(2R)-5-x+y-2-(2.3.4-y+y-2-



ニルアミノメチル) ピロリジンー1ーイル) エチルチオ) -1, 3ーチアゾ ール-4-カルボン酸

HPLC保持時間: 3.48分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): $432 (M + H)^{+}$.

5

15

実施例17(261)

2-(2-(2R)-2-(2-ブチルフェニルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ)-1, <math>3-チアゾール-4-カルボン酸

10 HPLC保持時間: 3.72分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 434 (M+H)[†]。

実施例17(262)

 $2-(2-(2R)-2-(2-\rho pp-4-x + \mu pp-2 +$

HPLC保持時間:3.57分;

MASSデータ (ESL Pos. 20 V): 426 (M+H)⁺。

20 実施例17(263)

HPLC保持時間:3.56分;

25 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 418 (M+H)[†]。



実施例17(264)

2-(2-(2R)-2-(3-7) 2-(2-(2R)-2-(3-7) 2-(2-(2R)-2-(3-7) 2-

5 HPLC保持時間: 3.46分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 410 (M+H)+。

実施例17(265)

2- (2- ((2R) -2- (3-メチルチオフェニルアミノメチル) -5

10 ーオキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3ーチアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間: 3.43分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): $424 (M + H)^{+}$ 。

15 実施例17(266)

2-(2-((2R)-2-(2-(1-メチルプロピル)) フェニルアミノ メチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1,3-チア ゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間:3.66分;

20 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 434 (M+H)⁺。

実施例17(267)

25 ールー4ーカルボン酸

HPLC保持時間: 3.47分;

MASS \vec{r} - β (ESI, Pos. 20 V): 410 (M + H)⁺.

実施例17(268)

2-(2-((2R)-2-(2-フルオロ-4-メチルフェニルアミノメ

5 チル) -5 ーオキソピロリジン-1 ーイル) エチルチオ) -1, 3 ーチアゾ ール-4 ーカルボン酸

HPLC保持時間: 3.47分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 410 (M+H)⁺。

10 実施例17(269)

2-(2-((2R)-2-(1H-インダゾール-6-イルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾールー4-カルボン酸

HPLC保持時間: 2.96分;

15 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 418 (M+H)⁺。

実施例17(270)

2-(2-(2R)-2-(1,4-ベンゾジオキサン-6-イルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ)-1,3-チア

20 ゾールー4ーカルボン酸

HPLC保持時間:3.05分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 436 (M+H)⁺。

実施例17(271)

25 2-(2-((2R)-2-(4-メチル-2-オキソー2H-クロメン-7-イルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ)



-1,3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間:3.22分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 460 (M+H)⁺。

5 実施例17(272)

2-(2-(2R)-2-(2-プロモフェニルアミノメチル)-5-オキソピロリジン<math>-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間: 3.49分;

10 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 458 (M+H)⁺。

実施例17(273)

2-(2-(2R)-2-(2-プロモー4-メチルフェニルアミノメチル) <math>-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾー

15 ルー4ーカルボン酸

HPLC保持時間:3.56分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 472 (M+H)+。

実施例17(274)

20 2-(2-((2R)-2-(2,3-ジクロロフェニルアミノメチル)-5-オキソピロリジン<math>-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間:3.54分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 446 (M+H)+。

25

実施例17(275)

2-(2-(2R)-2-(2,4-ジクロロフェニルアミノメチル)-5-オキソピロリジン<math>-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間: 3.59分;

5 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 446 (M+H)⁺。

実施例17(276)

2-(2-(2R)-2-(2,5-ジクロロフェニルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1,3-チアゾール-4

10 ーカルボン酸

HPLC保持時間:3.56分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 446 (M+H)⁺。

実施例17(277)

15 $2-(2-(2R)-2-(2-\rho pp-5-ky r) r)$ $2-(2-(2R)-2-(2-\rho pp-5-ky r) r)$ 2-(2-(2R)-2-(2R

HPLC保持時間: 3.63分;

MASS \vec{r} - \vec{r} (ESL Pos. 20 V): 480 (M+H) $^{+}$.

20

実施例17(278)

2-(2-(2R)-5-x+y-2-(2-k) フェースター 2-k フェースター 2-k フェースター 2-k ファック・カー 2-k ファック

25 HPLC保持時間: 3.51分;

MASS \vec{r} (ESI, Pos. 20 V): 446 (M+H)⁺.



実施例17(279)

2-(2-(2R)-2-(3-) ローフロモフェニルアミノメチル) -5- オーナンピロリジン-1- イル) エチルチオ) -1, 3- チアゾール-4- カル

5 ボン酸

HPLC保持時間: 3.47分;

MASS \vec{r} - β (ESI, Pos. 20 V): 458 (M+H)⁺.

実施例17(280)

10 2-(2-((2R)-2-(3,4-ジクロロフェニルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ)-1,3-チアゾール-4 -カルボン酸

HPLC保持時間:3.58分;

MASS \vec{r} - β (ESI, Pos. 20 V): 446 (M+H) $^{+}$.

15

実施例17(281)

2-(2-(2R)-2-(3,5-ジクロロフェニルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸

20 HPLC保持時間: 3.63分;

MASS \vec{r} -9 (ESI, Pos. 20 V): 446 (M+H)⁺.

実施例17(282)

2-(2-((2R) -2-(5-クロロー2-メトキシフェニルアミノメ
 チル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾールー4-カルボン酸



HPLC保持時間: 3.47分;

MASS \vec{r} - \vec{r} (ESI, Pos. 20 V): 442 (M+H)⁺.

実施例17(283)

5 2-(2-((2R)-5-オキソ-2-(3-トリフルオロメチルフェニルアミノメチル) ピロリジン<math>-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間:3.54分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 446 (M+H)+。

10

実施例17(284)

2-(2-(2R)-2-(4-シアノフェニルアミノメチル)-5-オキソピロリジン<math>-1-4ル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

15 HPLC保持時間: 3.23分;

MASS \vec{r} - β (ESI, Pos. 20 V): 403 (M+H)⁺.

実施例17(285)

2-(2-((2R)-2-(4-プロモフェニルアミノメチル)-5-オ

20 キソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カル ボン酸

HPLC保持時間:3.48分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 458 (M+H)⁺。

25 実施例17(286)

2-(2-(2R)-2-(4-ブロモ-2-メチルフェニルアミノメチ



ル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間:3.58分;

MASS \vec{y} -9 (ESI, Pos. 20 V): 472 (M+H)⁺.

5

15

実施例17(287)

2-(2-(2R)-2-(4-) -2-(4-) -3-) エチルフェニルアミノメチル) -5- オキソピロリジン-1- イル) エチルチオ) -1 , 3- チアゾール-4- カルボン酸

10 HPLC保持時間:3.56分;

MASS \vec{r} - β (ESI, Pos. 20 V): 472 (M+H)⁺.

実施例17(288)

2-(2-((2R)-2-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニルアミノメチル) <math>-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1,

3-チアゾールー4-カルボン酸

HPLC保持時間:3.56分;

MASSデータ (ESL, Pos. 20 V): 464 (M+H)⁺。

20 実施例17(289)

2-(2-(2R)-2-(4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニルアミノメチル)-5-オキソピロリジン<math>-1-イル)エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間: 3.64分;

25 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 480 (M+H)⁺。

実施例17(290)

2-(2-(2R)-2-(4-)++>フェニルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

5 HPLC保持時間: 2.96分;

MASS \vec{r} - β (ESI, Pos. 20 V): 408 (M+H)⁺.

実施例17(291)

2-(2-((2R)-2-(4-プトキシフェニルアミノメチル)-5- オキソピロリジン-1- イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カ

ルボン酸

10

HPLC保持時間: 3.29分;

MASS \vec{r} - β (ESI, Pos. 20 V): 450 (M+H)⁺.

15 実施例17(292)

2-(2-((2R)-5-x+y-2-(4-ペンチルフェニルアミノメチル) ピロリジン-1-イル) エチルチオ) <math>-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間:3.66分;

20 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 448 (M+H)⁺。

実施例17(293)

 $2-(2-(2R)-2-(4-\Lambda+2)$ ルフェニルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1, 3-チアゾール-4-カ

25 ルボン酸

HPLC保持時間: 3.79分;



MASS \vec{r} - β (ESI, Pos. 20 V): 462 (M+H)⁺.

実施例17(294)

 $2-(2-((2R)-2-(4-^プチルフェニルアミノメチル)-5-$

5 オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間: 3.92分;

MASS \vec{r} - \vec{r} (ESI, Pos. 20 V): 476 (M+H)⁺.

10 実施例17(295)

HPLC保持時間: 2.98分;

15 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 421 (M+H)⁺。

実施例17(296)

20 4ーカルボン酸

HPLC保持時間: 3.25分;

MASS \vec{r} - β (ESI, Pos. 20 V): 438 (M + H)⁺.

実施例17(297)

25 2-(2-((2R)-5- オキソ-2-(3,4,5- トリメトキシフェ $= \mu r \in J$ $= \mu r \in J$



ールー4ーカルボン酸

HPLC保持時間:3.11分;

MASS \vec{r} -9 (ESI, Pos. 20 V): 468 (M+H)⁺.

5 実施例17(298)

2-(2-(2R)-2-(2,6-ジイソプロピルフェニルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間: 3.55分;

10 MASSデータ (ESL, Pos. 20 V): 462 (M+H)⁺。

実施例17(299)

2-(2-((2R)-2-(4-プロモー2-フルオロフェニルアミノメ チル) -5-オキソピロリジンー1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾ

15 ールー4ーカルボン酸

HPLC保持時間:3.52分;

MASS \vec{r} - β (ESI, Pos. 20 V): 476 (M+H)⁺.

実施例17(300)

HPLC保持時間: 3.44分;

MASS \vec{r} - β (ESI, Pos. 20 V): 442 (M+H)⁺.

25

実施例17(301)



2-(2-(2R)-2-(2,5-ジェトキシフェニルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾールー4-カルボン酸

HPLC保持時間: 3.46分;

5 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 466 (M+H)⁺。

実施例17(302)

2-(2-((2R)-2-(2-メチルキノリン-8-イルアミノメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾールー

10 4ーカルボン酸

HPLC保持時間: 2.98分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 443 (M+H)⁺。

実施例17(303)

15 2-(2-((2R) -2-(2-(1-メチルプロピル) -6-エチルフェニルアミノメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1、3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間:3.59分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 462 (M+H)⁺。

20

実施例17(304)

2-(2-(2R)-2-(5-0) 2-(2R)-2-(5-0) 2-(2-(2R)-2-(5-0) 2-(2-(2R)-2-(5-0) 2-(2-(2R)-2-(5-0) 2-(2-(2R)-2-(5-0) 2-(2-(2R)-2-(5-0) 2-(2-(2R)-2-(2R)-2-(2R) 2-(2-(2R)-2-(2R)-2-(2R) 2-(2R) 2-(2R)

25 HPLC保持時間: 3.26分; MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 472 (M+H)⁺。



実施例17(305)

 $2-(2-(2R)-2-(5-\rho pp-2-x チルフェニルアミノメチル) -5-オキソピpp ジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3ーチアゾー$

5 ルー4ーカルボン酸

HPLC保持時間:3.54分;

MASS \vec{r} - β (ESI, Pos. 20 V): 426 (M + H)⁺.

実施例17(306)

2-(2-((2R)-2-(1H-インダゾール-5-イルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間: 2.85分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 418 (M+H)+。

15

実施例17(307)

2-(2-(2R)-5-オキソ-2-(4-トリフルオロメトキシフェニルアミノメチル) ピロリジン<math>-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

20 HPLC保持時間: 3.59分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 462 (M+H)[†]。

実施例17(308)

2-(2-((2R)-2-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニ

25 ルアミノメチル) -5 - オキソピロリジン-1 - イル) エチルチオ) -1, 3 - チアゾール-4 - カルボン酸



HPLC保持時間: 3.42分;

MASS \vec{r} - β (ESI, Pos. 20 V): 471 (M+H) $^{+}$.

実施例17 (309)

5 2-(2-((2R)-2-(2-ブロモ-4-フルオロフェニルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間:3.51分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 476 (M+H)+。

10

実施例17(310)

15 HPLC保持時間: 3.47分;

MASSデータ (ESL, Pos. 20 V): 430 (M+H)⁺。

実施例17(311)

2- (2- ((2R) -5-オキソ-2- (2, 3, 4-トリクロロフェニ

20 ルアミノメチル) ピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾー ル-4-カルボン酸

HPLC保持時間:3.68分;

MASS \vec{r} - β (ESL Pos. 20 V): 482 (M+H)⁺.

25 実施例17(312)

2-(2-((2R)-2-(5-イソプロピルー2-メチルフェニルアミ



ノメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チ アゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間: 3.62分;

MASS \vec{r} - β (ESI, Pos. 20 V): 434 (M+H) $^{+}$.

5

実施例17(313)

2-(2-((2R)-2-(2-メチルキノリン-6-イルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾールー4-カルボン酸

10 HPLC保持時間: 2.91分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 443 (M+H)+。

実施例17(314)

15 -5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3-チアゾールー 4-カルボン酸

HPLC保持時間:3.41分;

MASS \vec{r} - β (ESI, Pos. 20 V): 436 (M+H)⁺.

20 実施例17(315)

HPLC保持時間: 3.55分;

25 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 446 (M+H)⁺。



実施例17(316)

2-(2-(2R)-2-(3-メチルアミノカルボニルフェニルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

5 HPLC保持時間: 3.01分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 435 (M+H)+。

実施例17(317)

2-(2-((2R)-2-(3-クロロ-2,6-ジェチルフェニルアミ

10 ノメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チ アゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間:3.81分;

MASS \vec{r} - β (ESI, Pos. 20 V): 468 (M+H)⁺.

15 実施例17(318)

2-(2-((2R)-2-(3-4)) - 2-(2-(2R)-2-(3-4)) - 2-(2-(2R)-2-(3-4)) - 2-(3-4)

HPLC保持時間: 3.46分;

20 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 420 (M+H)⁺。

実施例17(319)

2-(2-((2R)-2-(2,3-i)) -5-x+y +2-(2R)-2-(2,3-i) +2-(2R)-2-(2R)-2-(2R) +2-(2R)-2-(2R) +2-(2R) +2-(2R)

25 4ーカルボン酸

HPLC保持時間: 3.26分;



MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 438 (M+H)+。

実施例17(320)

2- (2- ((2R) -2- (3-メトキシ-5-トリフルオロメチルフェ

5 ニルアミノメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1,

3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間:3.56分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 476 (M+H)⁺。

10 実施例17(321)

HPLC保持時間:2.87分;

15 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 463 (M+H)⁺。

実施例17(322)

20 3ーチアゾールー4ーカルボン酸

HPLC保持時間:3.56分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 464 (M+H)⁺。

実施例17(323)



ルー4ーカルボン酸

HPLC保持時間:3.54分;

MASS \vec{r} - β (ESI, Pos. 20 V): 426 (M + H)⁺.

5 実施例17(324)

2-(2-((2R)-5-オキソ-2-(3,4,5-トリクロロフェニルアミノメチル) ピロリジン-1-イル) エチルチオ) <math>-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間:3.71分;

10 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 482 (M+H)⁺。

実施例17(325)

15 ールー4ーカルボン酸

HPLC保持時間:3.30分;

MASS \vec{r} - β (ESI, Pos. 20 V): 442 (M + H)⁺.

実施例17(326)

20 2-(2-((2R)-2-(4-クロロ-2-メトキシ-5-メチルフェ -ルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ)-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間:3.55分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 456 (M+H)+。

25

実施例17(327)



2-(2-(2R)-5-オキソ-2-(4-ペンチルオキシフェニルア <math>2-(3-(2R)-5-3+1) ピロリジンー1-(3-3+1) エチルチオ) 2-(3-3+1) ポーカルボン酸

HPLC保持時間: 3.40分;

5 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 464 (M+H)⁺。

実施例17(328)

10 4ーカルボン酸

HPLC保持時間:3.52分;

MASS \vec{r} -9 (ESI, Pos. 20 V): 478 (M+H)⁺.

実施例17(329)

15 2-(2-((2R)-2-(2,3-ジフルオロフェニルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ)-1,3-チアゾールー4-カルボン酸

HPLC保持時間: 3.40分;

MASS \vec{r} -9 (ESI, Pos. 20 V): 414 (M+H)⁺.

20

実施例17(330)

2-(2-(2R)-5-オキソ-2-(2,3,4,5-テトラフルオロフェニルアミノメチル) ピロリジン-1-イル) エチルチオ) <math>-1,3-チアゾール-4-カルボン酸

25 HPLC保持時間:3.50分;

MASS \vec{r} - β (ESI, Pos. 20 V): 450 (M+H) $^{+}$.



実施例17(331)

5 アゾールー4ーカルボン酸

HPLC保持時間: 3.49分;

MASS \vec{r} - β (ESI, Pos. 20 V): 464 (M + H) $^{+}$.

実施例17(332)

 $2-(2-((2R)-2-(3-\rho pp-4-シアノフェニルアミノメチル)-5-オキソピppリジン-1-イル) エチルチオ)-1, 3ーチアゾール-4-カルボン酸$

HPLC保持時間:3.35分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 437 (M+H)+。

15

実施例17(333)

2-(2-(2R)-5-x+y-2-(2-k) フルオロメトキシフェニルアミノメチル)ピロリジン-1-4 ルンチオ)-1, 3-4アグール-4-カルボン酸

20 HPLC保持時間:3.57分;

MASS \vec{r} - β (ESI, Pos. 20 V): 462 (M+H)⁺.

実施例17(334)

2-(2-((2R) -5-オキソー2-(4-トリフルオロメチルチオフ
 エニルアミノメチル)ピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸



HPLC保持時間:3.70分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 478 (M+H)+。

実施例17(335)

5 2-(2-((2R) -5-オキソ-2-(3-トリフルオロメトキシフェ ニルアミノメチル)ピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3ーチアゾ ール-4-カルボン酸

HPLC保持時間:3.59分;

MASS \vec{r} - β (ESI, Pos. 20 V): 462 (M+H)⁺.

10

実施例17(336)

2-(2-(2R)-2-(2-)+キシ-5-トリフルオロメチルフェニルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸

15 HPLC保持時間: 3.56分;

MASS \vec{r} - β (ESI, Pos. 20 V): 476 (M+H)⁺.

実施例17(337)

2- (2- ((2R) -2- (2-クロロ-4, 6-ジメチルフェニルアミ

20 ノメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チ アゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間:3.56分;

MASS \vec{r} - β (ESI, Pos. 20 V): 440 (M+H)⁺.

25 実施例17 (338)

2- (2- ((2R) -2- (2-クロロ-4-フルオロ-5-メチルフェ



ニルアミノメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間: 3.58分:

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 444 (M+H)⁺。

5

実施例17(339)

 $2-(2-(2R)-2-(2-\nu r)-4,5-\nu r)$ $5-\nu r$ $1-\nu r$ $1-\nu$

10 HPLC保持時間:3.20分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 463 (M+H)⁺。

実施例17(340)

 $2-(2-((2R)-2-(2-7)\nu))$

15 ニルアミノメヂル) - 5 - オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) - 1, 3 - チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間:3.57分;

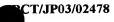
MASS \vec{r} -9 (ESI, Pos. 20 V): 464 (M + H)⁺.

20 実施例17(341)

2-(2-(2R)-2-(3-7) 2-(2-(2R)-2-(3-7) 3-7

HPLC保持時間:3.23分;

25 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 426 (M+H)⁺。



実施例17(342)

2-(2-(2R)-2-(4-ジフルオロメトキシフェニルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸

5 HPLC保持時間:3.39分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): $444 (M + H)^{+}$.

実施例17(343)

2-(2-((2R)-2-(3-)) ローステルフェニルアミノメチル) -5- オキソピロリジン-1- イル) エチルチオ) -1 , 3- チアゾー

ルー4ーカルボン酸

10

HPLC保持時間:3.56分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): $472 (M + H)^{+}$.

15 実施例17(344)

2-(2-(2R)-2-(2-ジフルオロメトキシフェニルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ)-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間: 3.44分;

20 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 444 (M+H)⁺。

実施例17(345)

2-(2-(2R)-5-x+y-2-(3-k) プロリジン-1-4 ルチオン エニルアミノメチル) ピロリジン-1-4 ル)エチルチオ)-1 , 3-4 ア

25 ゾールー4ーカルボン酸

HPLC保持時間:3.66分;



MASS \vec{r} - β (ESI, Pos. 20 V): 478 (M+H) $^{+}$.

参考例21

5

10

tープチル (1R) -2-ベンジルオキシー1-ヒドロキシメチルエチルカーバメート

アルゴン雰囲気下、2,5ージオキソピロリジンー1ーイルー〇ーベンジルーNーtーブトキシカルボニルーLーセリネート(4.41g)のテトラヒドロフラン(30mL)溶液に、氷冷下で水素化ホウ素ナトリウム(644mg)を加え、室温で一晩撹拌した。この反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、下記物性を有する標題化合物(3.30g)を得た。

TLC: Rf 0.42 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=1:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.45 (s, 9 H) 2.61 (br. s., 1 H) 3.72 (m, 5 H) 4.53 (s, 2 H) 5.17 (br.

15 s., 1 H) 7.34 (m, 5 H).

参考例22

(2R) -2-アミノ-3-ベンジルオキシプロパノール・塩酸塩

参考例 2 1 で製造した化合物 (3.30 g) のトルエン (2 0 m L) 溶液に、4 20 m o 1 / L 塩酸ジオキサン溶液 (4 m L) を加え、室温で 2 時間、6 0 ℃で 1 時間撹拌した。この反応混合物を冷却後、ヘキサンを加え、ろ過した。得 られた残渣を乾燥し、下記物性を有する標題化合物 (2.18 g) を得た。

TLC: Rf 0.21 (クロロホルム:メタノール=9:1);

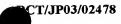
NMR (CDCl₃): δ 2.31 (br. s., 4 H) 3.69 (m, 5 H) 4.55 (s, 2 H) 7.31 (m, 5 H).

25

参考例23

5

10



(4R) - 4 -ベンジルオキシメチル-2 -オキソ-1, 3 -オキサゾリジン

TLC: Rf 0.68 (酢酸エチル);

NMR (CDCl₃): δ 3.47 (d, J=6.20 Hz, 2 H) 4.03 (m, 1 H) 4.11 (dd, J=8.40, 5.10 Hz, 1 H) 4.45 (t, J=8.40 Hz, 1 H) 4.54 (s, 2 H) 5.62 (br. s., 1 H) 7.32 (m, 5 H)_o

15 参考例 2 4

(4R) - 4 - ベンジルオキシメチルー 2 - オキソー 1, 3 - オキサゾリジンー 3 - イル酢酸・エチルエステル

アルゴン雰囲気下、参考例 2 3 で製造した化合物 (2.00 g) およびブロモ酢酸エチル (2.42 g) のテトラヒドロフラン (20 m L) 溶液に t ーブトキシカ リウム (1.29 g) を加え、室温で一晩撹拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n ーヘキサン:酢酸エチル=1:1) で精製し、下記物性を有する標題化合物 (1.18 g) を得た。

25 TLC: Rf 0.42(n ーヘキサン: 酢酸エチル= 1:1);
NMR (CDCl₃): δ 1.24 (t, J=7.10 Hz, 3 H) 3.52 (dd, J=9.60, 4.00 Hz, 1 H) 3.60 (dd,



J=9.60, 6.60 Hz, 1 H) 3.97 (d, J=18.00 Hz, 1 H) 4.01 (dd, J=8.70, 6.30 Hz, 1 H) 4.15 (m, 3 H) 4.22 (d, J=18.00 Hz, 1 H) 4.44 (t, J=8.70 Hz, 1 H) 4.47 (d, J=12.00 Hz, 1 H) 4.53 (d, J=12.00 Hz, 1 H) 7.33 (m, 5 H)_o

5 参考例25

(4R) -4-ヒドロキシメチルー2ーオキソー1,3ーオキサゾリジンー 3-イル酢酸・エチルエステル

アルゴン雰囲気下、参考例24で製造した化合物(1.17g)のエタノール(20mL)溶液に、水酸化パラジウムー炭素(200mg)を加え、水素雰囲気下で終夜撹拌した。反応混合物をろ過し、濃縮して、下記物性を有する標題化合物(810mg)を得た。

TLC: Rf 0.42 (酢酸エチル);

NMR (CDCl₃): δ 1.32 (t, J=7.10 Hz, 3 H) 3.63 (m, 3 H) 3.74 (d, J=18.00 Hz, 1 H) 3.86 (m, 1 H) 4.26 (m, 2 H) 4.39 (d, J=18.00 Hz, 1 H) 4.42 (d, J=8.00 Hz, 1 H)

15

10

参考例26

(4R) - 4 - (3, 5 - ジクロロフェノキシメチル) - 2 - オキソー1, 3 - オキサゾリジン <math>- 3 - 4ル酢酸・エチルエステル

アルゴン雰囲気下、参考例25で製造した化合物(203mg)、3,5
20 ージクロロフェノール(196mg)およびトリフェニルホスフィン(314mg)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液に、40%ジエチルアゾジカルボキシレートートルエン溶液(0.54mL)を滴下し、室温で4時間撹拌した。反応溶液にトリフェニルホスフィン(157mg)および40%ジエチルアゾジカルボキシレートートルエン溶液(0.27mL)加え、室温で4時間撹拌した。反応溶液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:酢酸エチル=100:3)で精製し、下記物性を有する



標題化合物 (271mg) を得た。

TLC: Rf 0.45 (塩化メチレン: 酢酸エチル=4:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.26 (t, J=7.14 Hz, 3 H) 4.14 (m, 7 H) 4.37 (m, 1 H) 4.57 (t, J=8.93 Hz, 1 H) 6.78 (d, J=1.65 Hz, 2 H) 7.02 (t, J=1.65 Hz, 1 H).

5

実施例18

(4R) - 4 - (3, 5 - ジクロロフェノキシメチル) - 3 - (2 - ヒドロ キシエチル) -2 - オキソ-1, 3 - オキサゾリジン

10 アルゴン雰囲気下、参考例26で製造した化合物(270mg)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(88mg)を加え、室温で一晩撹拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、下記物性を有する本発明化合物(138mg)を得た。

TLC: Rf 0.21 (塩化メチレン: 酢酸エチル=1:1);

NMR (CDCl₃): δ 3.41 (m, 1 H) 3.59 (m, 1 H) 3.86 (m, 2 H) 4.10 (m, 2 H) 4.28 (m, 2 H) 4.51 (t, J=8.10 Hz, 1 H) 6.82 (d, J=1.80 Hz, 2 H) 7.02 (t, J=1.80 Hz, 1 H).

20 参考例 2 7

(2-((4R)-4-(3,5-ジクロロフェノキシメチル)-2-オキ

5



ソー1, 3-オキサゾリジン-3-イル) エチル・メタンスルホネート 実施例18で製造した化合物 (135mg) およびトリエチルアミン (0.12 mL) の塩化メチレン (2mL) 溶液に、氷冷下でメタンスルホニルクロラ イド (0.051mL) を滴下し、1時間撹拌した。反応溶液に塩酸水溶液を加え、 酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マ グネシウムで乾燥し、濃縮して、下記物性を有する標題化合物 (193mg) を得た。

TLC: Rf 0.53 (塩化メチレン: 酢酸エチル=1:1);

NMR (CDCl₃): δ 3.03 (s, 3 H) 3.58 (m, 1 H) 3.81 (m, 1 H) 4.09 (m, 2 H) 4.23 (dd, J=8.50, 4.80 Hz, 1 H) 4.38 (m, 3 H) 4.53 (t, J=8.50 Hz, 1 H) 6.83 (d, J=1.80 Hz, 2 H) 10 7.03 (t, J=1.80 Hz, 1 H).

参考例28

S-((4R)-4-(3,5-ジクロロフェノキシメチル)-2-オキソ -1, 3-オキサゾリジン-3-イル) エチル・エタンチオエート 15 アルゴン雰囲気下、参考例27で製造した化合物(193mg)およびチ 才酢酸カリウム (75mg) のジメチルホルムアミド (2mL) 溶液を60℃ で2時間撹拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を 水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、下記 物性を有する標題化合物(165mg)を得た。

TLC: Rf 0.65 (塩化メチレン: 酢酸エチル=1:2);

NMR (CDCl₃): δ 2.34 (s, 3 H) 3.07 (m, 2 H) 3.37 (m, 1 H) 3.60 (m, 1 H) 4.17 (m, 4 H) 4.46 (m, 1 H) 6.85 (d, J=1.80 Hz, 2 H) 7.02 (t, J=1.80 Hz, 1 H).

実施例19 25

20

2- (2- ((4S) -4- (3, 5-ジクロロフェノキシメチル) -2-



オキソー1, 3-オキサゾリジン-3-イル) エチルチオ) -1, 3-チア ゾール-4-カルボン酸・エチルエステル

アルゴン雰囲気下、参考例28で製造した化合物(165mg)およびエ チルー2ープロモチアゾールー4ーカルボキシレート(114mg)のエタ ノール溶液を脱気し、炭酸カリウム(91mg)を加え、室温で終夜撹拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(nーヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、下記物性を有する本発明化合物(144mg)を得た。

TLC: Rf 0.43 (トルエン: 酢酸エチル=1:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.39 (t, J=7.10 Hz, 3 H) 3.33 (ddd, J=13.80, 9.30, 6.00 Hz, 1 H) 3.49 (ddd, J=13.80, 9.30, 5.10 Hz, 1 H) 3.65 (ddd, J=14.30, 9.30, 5.10 Hz, 1 H) 3.81 (ddd, J=1 4.30, 9.30, 6.00 Hz, 1 H) 4.07 (dd, J=10.50, 3.00 Hz, 1 H) 4.40 (m, 5 H) 4.69 (dd, J=10.50, 3.00 Hz, 1 H) 6.90 (d, J=1.80 Hz, 2 H) 6.96 (t, J=1.80 Hz, 1 H) 8.00 (s, 1 H)₀

実施例20(1)、20(2)

15

実施例1で製造した化合物の代わりに実施例19で製造した化合物または 20 その代わりに相当するエステルを用いて、実施例2と同様の操作に付すこと



により、以下に示す本発明化合物を得た。

実施例20(1)

2-(2-((4S)-4-(3,5-ジクロロフェノキシメチル)-2 オキソー1,3-オキサゾリジン-3-イル)エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸

TLC: Rf 0.58 (クロロホルム:メタノール: 酢酸=90:10:1);
NMR (CDCl₃): δ 3.37 (ddd, J=13.50, 9.30, 6.00 Hz, 1 H) 3.53 (ddd, J=13.50, 9.30, 6.00 Hz, 1 H) 3.69 (ddd, J=14.10, 9.30, 5.20 Hz, 1 H) 3.83 (ddd, J=14.10, 9.30, 6.00 Hz, 1 H) 4.06 (m, 1 H) 4.36 (m, 4 H) 6.84 (d, J=1.80 Hz, 2 H) 6.98 (t, J=1.80 Hz, 1 H) 8.14 (s, 1 H)_o

実施例20(2)

15 2-(2-((4S)-2-オキソー4-((3-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)メチル)-1,3-オキサゾリジン-3-イル)エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸

TLC: Rf 0.26 (クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1);
NMR (CDCl₃): δ 3.39 (m, J=14.20, 9.00, 5.90 Hz, 1 H) 3.54 (ddd, J=14.20, 9.00, 5.30 Hz, 1 H) 3.71 (ddd, J=14.20, 9.00, 5.30 Hz, 1 H) 3.85 (ddd, J=14.20, 9.00, 5.90 Hz, 1 H) 4.08 (m, 1 H) 4.31 (m, 3 H) 4.47 (t, J=7.90 Hz, 1 H) 6.78 (s, 1 H) 6.86 (m, 1 H) 4.08 (m, 1 H) 4.31 (m, 3 H) 4.47 (t, J=7.90 Hz, 1 H) 6.78 (s, 1 H) 6.86 (m, 1 H) 4.08 (m, 1 H) 4.31 (m, 3 H) 4.47 (t, J=7.90 Hz, 1 H) 6.78 (s, 1 H) 6.86 (m, 1 H) 4.08 (m, 1 H) 4.31 (m, 3 H) 4.47 (t, J=7.90 Hz, 1 H) 6.78 (s, 1 H) 6.86 (m, 1 H) 4.81 (m, 3 H) 4.47 (t, J=7.90 Hz, 1 H) 6.78 (s, 1 H) 6.86 (m, 1 H) 4.81 (m, 3 H) 4.47 (t, J=7.90 Hz, 1 H) 6.78 (s, 1 H) 6.86 (m, 1 H) 4.81 (m, 3 H) 4.47 (t, J=7.90 Hz, 1 H) 6.78 (s, 1 H) 6.86 (m, 1 H) 4.81 (m, 3 H) 4.47 (t, J=7.90 Hz, 1 H) 6.78 (s, 1 H) 6.86 (m, 1 H) 4.81 (m, 3 H) 4.47 (t, J=7.90 Hz, 1 H) 6.78 (s, 1 H) 6.86 (m, 1 H) 4.81 (m, 3 H) 4.47 (t, J=7.90 Hz, 1 H) 6.78 (s, 1 H) 6.86 (m, 1 H) 6.78 (s, 1



2 H) 7.31 (d, J=8.10 Hz, 1 H) 8.13 (s, 1 H).

実施例21

10

15

20

2-(2-((2R)-2-(3,5-ジクロロフェノキシメチル)-5-チオキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3ーチアゾールー4ーカルボン酸・エチルエステル

実施例 5 (3 2) で製造した化合物(190mg)のトルエン(3mL)溶液に、ローソン試薬(97mg)を加え50℃で1時間撹拌した。反応溶液を室温に冷却し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー($^+$ +ン:酢酸エチル=4:1)で精製し、下記物性を有する本発明化合物を得た。

TLC: Rf 0.35 (ヘキサン: 酢酸エチル=4:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.34 (t, J=7.14 Hz, 3 H) 2.17 (m, 2 H) 2.97 (m, 1 H) 3.21 (m, 2 H) 3.64 (m, 1 H) 4.03 (m, 2 H) 4.19 (m, 1 H) 4.36 (m, 3 H) 4.92 (dd, J=10.71, 2.75 Hz, 1 H) 6.86 (m, 3 H) 7.94 (s, 1 H)₀

実施例21(1)、21(2)

実施例5(32)で製造した化合物の代わりに相当するエステルを用いて、 実施例21と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

実施例21(1)



2-(2-(4S)-4-(3,5-ジクロロフェノキシメチル)-2-チオキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル)エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸・メチルエステル

- 5 TLC: Rf 0.47 (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1);
 NMR (CDCl₃): δ 3.36 (ddd, J=13.50, 9.90, 5.10 Hz, 1 H) 3.65 (ddd, J=13.50, 10.20, 5.10 Hz, 1 H) 3.93 (s, 3 H) 3.97 (m, 1 H) 4.14 (m, 2 H) 4.63 (m, 3 H) 4.92 (m, 1 H) 6.93 (d, J=1.80 Hz, 2 H) 6.97 (t, J=1.80 Hz, 1 H) 8.02 (s, 1 H)。
- 10 実施例21(2)

2-(2-(4S)-2-チオキソー4-(3-トリフルオロメトキシフェノキシメチル)-1, 3-オキサゾリジンー3-イル) エチルチオ)-1, 3-チアゾールー4-カルボン酸・メチルエステル

TLC: Rf 0.43 (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1);

NMR (CDCl₃): δ 3.41 (ddd, J=13.70, 9.70, 5.30 Hz, 1 H) 3.65 (ddd, J=13.70, 9.80, 5.40 Hz, 1 H) 3.89 (s, 3 H) 3.96 (ddd, J=13.80, 9.60, 5.50 Hz, 1 H) 4.17 (m, 2 H) 4.64 (m, 3 H) 4.82 (m, 1 H) 6.86 (m, 3 H) 7.26 (m, 1 H) 8.01 (s, 1 H)_o

実施例22(1)~22(3)

20 実施例1で製造した化合物の代わりに実施例21、21(1)および21(2)で製造した化合物を用いて、実施例2と同様の操作に付すことにより、

以下に示す本発明化合物を得た。

実施例22(1)

2-(2-((2R)-2-(3,5-ジクロロフェノキシメチル)-5 5 チオキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸

TLC: Rf 0.26 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 8.17 (s, 1H), 6.96 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 4.66 (dd, J = 10.2, 3.0 Hz, 1H), 4.44-4.24 (m, 2H), 4.16-3.95 (m, 2H), 3.73 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.06 (m, 1H).

実施例22(2)

2-(2-((4S)-4-(3,5-ジクロロフェノキシメチル)-2 15 チオキソー1,3-オキサゾリジン-3-イル)エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸

TLC: Rf 0.57(塩化メチレン: メタノール: 酢酸=90:10:1); NMR (CDCl₃): δ 3.43 (m, 1 H) 3.70 (m, 1 H) 3.96 (m, 1 H) 4.08 (m, 1 H) 4.19 (m, 1 H) 4.57 (m, 4 H) 6.87 (d, J=1.80 Hz, 2 H) 6.98 (t, J=1.80 Hz, 1 H) 8.16 (s, 1 H)。

実施例22(3)

20



2-(2-(4S)-2-5オキソー4-(3-1)フルオロメトキシフェノキシメチル)-1, 3-1オキサゾリジン-3-1ル) エチルチオ)-1, 3-17アゾール-17ルボン酸

TLC: Rf 0.54 (塩化メチレン: メタノール: 酢酸=90:10:1);

5 NMR (CDCl₃): δ 3.46 (m, 1 H) 3.70 (m, 1 H) 3.97 (m, 1 H) 4.10 (m, 1 H) 4.22 (m, 1 H) 4.58 (m, 4 H) 6.84 (m, 3 H) 7.28 (t, J=8.20 Hz, 1 H) 8.16 (s, 1 H)_o

製剤例1

以下の各成分を常法により混合したのち、打錠して、1錠中に0.5mgの活 10 性成分を含有する錠剤100錠を得た。

- ・2- (2- (2- (4-n-ブチルフェニル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) チアゾール-4-カルボン酸・ α -シクロデキストリン ・・・・・250mg (含有量50mg)
- ・カルボキシメチルセルロース カルシウム ・・・・200mg
- 15 ・ステアリン酸マグネシウム ・・・・・100mg
 - ・微結晶セルロース ・・・・・9.2 g

製剤例2

以下の各成分を常法により混合したのち、溶液を常法により滅菌し、1m20 1づつバイアルに充填し、常法により凍結乾燥し、1バイアル中0.2mgの活性成分を含有するバイアル100本を得た。

- ・2- (2- (2- (4-n-ブチルフェニル) -5-オキソピロリジンー 1-イル) エチルチオ) チアゾール-4-カルボン酸・ α -シクロデキストリン ・・・・・100mg(含有量20mg)
- 25 ・マンニット ・・・・・5 g
 - ・蒸留水 ・・・・・100ml



請 求 の 範 囲

1. 一般式(I)

5 (式中、Tは、(1)酸素原子、または(2)硫黄原子を表わし、

Xは、(1)-CH₂-基、(2)-O-基、または(3)-S-基を表わし、

AはA¹またはA²を表わし、

20

 A^1 は、(1) $1\sim 2$ 個の $C1\sim 4$ アルキル基で置換されていてもよい直鎖の $C2\sim 8$ アルキレン基、(2) $1\sim 2$ 個の $C1\sim 4$ アルキル基で置換されていてもよ

10 い直鎖の $C2\sim8$ アルケニレン基、または $(3)1\sim2$ 個の $C1\sim4$ アルキル基 で置換されていてもよい直鎖の $C2\sim8$ アルキニレン基を表わし、

 A^2 は $-G^1-G^2-G^3-$ 基を表わし、

 G^1 は、 $(1)1\sim 2$ 個の $C1\sim 4$ アルキル基で置換されていてもよい直鎖の $C1\sim 4$ アルキレン基、 $(2)1\sim 2$ 個の $C1\sim 4$ アルキル基で置換されていてもよ

15 い直鎖のC 2~4Tルケニレン基、または(3) 1~2個のC 1~4Tルキル基で置換されていてもよい直鎖のC 2~4Tルキニレン基を表わし、

 G^2 は、(1)ーYー基、(2)ー環 1 ー基、(3)ーYー環 1 ー基、(4)ー環 1 ーY ー基、または(5)ーYーC 1 ~4 T ルキレンー環 1 一基を表わし、

Yは、(1)-S-基、(2)-SO-基、(3)-SO₂-基、(4)-O-基、または(5) -NR¹-基を表わし、

 R^1 は、(1)水素原子、(2) C 1 \sim 1 0 7 ν 中ル基、または(3) C 2 \sim 1 0 7 ν ル基を表わし、

 G^3 は、(1)単結合、(2)1~2個のC1~4アルキル基で置換されていてもよ



い直鎖の $C1\sim4$ アルキレン基、 $(3)1\sim2$ 個の $C1\sim4$ アルキル基で置換されていてもよい直鎖の $C2\sim4$ アルケニレン基、または $(4)1\sim2$ 個の $C1\sim4$ アルキル基で置換されていてもよい直鎖の $C2\sim4$ アルキニレン基を表わし、

5 Dは、D¹またはD²を表わし、

 D^1 は、(1)-COOH基、(2) $-COOR^2$ 基、(3)テトラゾール-5-イル基、または(4) $-CONR^3SO_2R^4$ 基を表わし、

 R^2 は、(1)C $1\sim 1$ 0 アルキル基、(2)フェニル基、(3)フェニル基で置換されたC $1\sim 1$ 0 アルキル基、または(4)ビフェニル基を表わし、

10 R³は、(1)水素原子、または(2)C1~10アルキル基を表わし、

R4は、(1)C1~10アルキル基、または(2)フェニル基を表わし、

D²は、(1)-CH₂OH基、(2)-CH₂OR⁵基、(3)水酸基、(4)-OR⁵基、(5)

ホルミル基、(6)-CONR®R®基、(7)-CONR®SO2R®基、(8)-CO-

(NH-アミノ酸残基-CO)_m-OH基、(9)-O-(CO-アミノ酸残基-

15 NH) _m-H基、(10)-COOR ⁹基、(11)-OCO-R ¹⁰基、(12)-COO-Z ¹-Z ²-Z ³基、または

(13) NH
$$N$$
 NH N NH N S N S

を表わし、

R⁵はC1~10アルキル基を表わし、

20 R^6 および R^7 は、それぞれ独立して、(1)水素原子、または(2)C1 \sim 10アルキル基を表わし、

R®はフェニル基で置換されたC1~10アルキル基を表わし、

 10

15

20

置換された $C1\sim10$ アルキル基、または(2)C $1\sim10$ アルキル基、 $C1\sim10$ アルコキシ基、およびハロゲン原子から選ばれる $1\sim3$ 個の置換基で置換されたビフェニル基を表わし、

 R^{10} は、(1)フェニル基、または(2)C1~10アルキル基を表わし、

5 mは1または2を表わし、

 Z^{1} は、(1) C $1 \sim 1$ 5 F N キレン基、(2) C $2 \sim 1$ 5 F N ケニレン基、または(3) C $2 \sim 1$ 5 F N キニレン基を表わし、

Z²は、(1)-CO-基、(2)-OCO-基、(3)-COO-基、(4)-CONR²¹
-基、(5)-NR²²CO-基、(6)-O-基、(7)-S-基、(8)-SO₂-基、(9)
-SO₂-NR²²-基、(10)-NR²²SO₂-基、(11)-NR²³-基、(12)-N

R²⁴CONR²⁵-基、(13)-NR²⁶COO-基、(14)-OCONR²⁷-基、 または(15)-OCOO-基を表わし、

 Z^3 は、(1)水素原子、(2)C $1\sim 1$ 5 7 ν キル基、(3)C $2\sim 1$ 5 7 ν ケニル基、(4)C $2\sim 1$ 5 7 ν キニル基、(5)環Z、または(6)C $1\sim 1$ 0 7 ν アルキルチオ基、C $1\sim 1$ 0 7 ν キルチオ基、C $1\sim 1$ 0 7 ν キルチオ基、E たは環Zで

置換されたC1~10アルキル基を表わし、

環 Z は、(1)一部または全部が飽和されていてもよいC 3~1 5 の単環、二環または三環式炭素環アリール、または(2)酸素原子、窒素原子、および硫黄原子から選択される 1~4 個のヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい 3~1 5 員の単環、二環または三環式ヘテロ環アリールを表わ

L,

 R^{z_1} 、 R^{z_2} 、 R^{z_3} 、 R^{z_4} 、 R^{z_5} 、 R^{z_6} 、 R^{z_7} 、および R^{z_8} は、それぞれ独立して、水素原子または $C1\sim15$ アルキル基を表わし、

R²¹とZ³基は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、5~7員の 25 単環飽和ヘテロ環を表わしてもよく、上記ヘテロ環はさらに酸素原子、窒素 原子、および硫黄原子から選択される1個のヘテロ原子を含んでもよく、



環Z、および R^{z_1} と Z^{3} が結合している窒素原子と一緒になって表わされる単環飽和ヘテロ環は、下記(1)~(4)から選択される、 $1\sim3$ 個の基で置換されてもよく;

(1)C $1\sim 15$ アルキル基、(2)C $2\sim 15$ アルケニル基、(3)C $2\sim 15$ アルキ 5 ニル基、(4)C $1\sim 10$ アルコキシ基、C $1\sim 10$ アルキルチオ基、またはC $1\sim 10$ アルキルーNR 29 一基で置換されたC $1\sim 10$ アルキル基; R 29 は水素原子、またはC $1\sim 10$ アルキル基を表わし、 Eは、E 1 またはE 2 を表わし、

 R^{11} は、(1)C $1\sim 1$ 0 アルキル基、(2)C $1\sim 1$ 0 アルキルチオ基、(3)C $3\sim 8$ シクロアルキル基で置換されたC $1\sim 1$ 0 アルキル基、(4)環 2 で置換されたC $1\sim 1$ 0 アルキル基、または(5) $-W^1-W^2-$ 環 2 で置換されたC $1\sim 1$ 0 アルキル基を表わし、

W¹は、(1)-O-基、(2)-S-基、(3)-SO-基、(4)-SO₂-基、(5)-N 15 R¹¹⁻¹-基、(6)カルボニル基、(7)-NR¹¹⁻¹SO₂-基、(8)カルボニルアミ ノ基、または(9)アミノカルボニル基を表わし、

 R^{11-1} は、(1)水素原子、(2)C 1 \sim 1 0 T ルキル基、または(3)C 2 \sim 1 0 T シル基を表わし、

 E^2 は、(1) U^1 - U^2 - U^3 基、または(2)環4基を表わし、

 U^1 は、(1)C $1\sim 4$ アルキレン基、(2)C $2\sim 4$ アルケニレン基、(3)C $2\sim 4$ アルキニレン基、(4)- 環 3 - 基、(5)C $1\sim 4$ アルキレン基- 環 3 - 基、(6)C $2\sim 4$ アルケニレン基- 環 3 - 基、または(7)C $2\sim 4$ アルキニレン基- 環

25 3 - 基を表わし、

 U^2 は、(1)単結合、(2)-CH₂-基、(3)-CHOH-基、(4)-O-基、(5)-S-基、(6)-SO-基、(7)-SO₂-基、(8)-NR¹²-基、(9)カルボニル基、(10)-NR¹²SO₂-基、(11)カルボニルアミノ基、または(12)アミノカルボニル基を表わし、

5 R¹²は、(1)水素原子、(2)C1~10アルキル基、または(3)C2~10アシル 基を表わし、

10 子、水酸基、アルコキシ基、アルキルチオ基、および $-NR^{13}R^{14}$ 基から選ばれる $1\sim3$ 個の置換基で置換されていてもよい $C2\sim8$ アルケニル基、(3) $C1\sim10$ アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ基、アルキルチオ基、および $-NR^{13}R^{14}$ 基から選ばれる $1\sim3$ 個の置換基で置換されていてもよい $C2\sim8$ アルキニル基、(4)環4基で置換されている $C1\sim8$ アルキ

15 ル基、または(5)環4基を表わし、

 R^{13} および R^{14} は、それぞれ独立して、(1)水素原子、または(2)C1 \sim 10アルキル基を表わし、

環1、環2、環3、または環4は、1~5個のRで置換されていてもよく、Rは、(1)C1~10アルキル基、(2)C2~10アルケニル基、(3)C2~10アルキニル基、(4)C1~10アルコキシ基、(5)C1~10アルキルチオ基、(6)ハロゲン原子、(7)水酸基、(8)ニトロ基、(9)ーNR¹⁵R¹⁶基、(10)C1~10アルコキシ基で置換されたC1~10アルキル基、(11)1~3個のハロゲン原子で置換されたC1~10アルキル基、(12)1~3個のハロゲン原子で置換されたC1~10アルキル基、(12)1~3個のハロゲン原子で置換されたC1~10アルコキシ基で置換されたC1~10アルキル基、(13)ーN

25 R¹⁵R¹⁶基で置換されたC1~10アルキル基、(14)環5基、(15)-O-環5 基、(16)環5基で置換されたC1~10アルキル基、(17)環5基で置換された



 $C2\sim10$ アルケニル基、(18)環 5基で置換された $C2\sim10$ アルキニル基、(19)環 5基で置換された $C1\sim10$ アルコキシ基、(20)-O-環 5基で置換された $C1\sim10$ アルキル基、(21)COOR 17 基、(22)1~4個のハロゲン原子で置換された $C1\sim10$ アルコキシ基、(23)ホルミル基、(24)ヒドロキシ基で

環 5 は、下記(1)~(9)から選択される1~3 個の置換基で置換されていてもよく;

- 10 (1)C $1\sim 1$ 0 \mathbb{P} \mathbb{P}
- 15 環1、環2、環3、環4、および環5は、各々独立して
 - (1)一部または全部が飽和されていてもよい $C3\sim15$ の単環、二環または三環式炭素環アリール、または $(2)1\sim4$ 個の窒素原子、 $1\sim2$ 個の酸素原子および/または $1\sim2$ 個の硫黄原子から選択される $^{\circ}$ つに原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい $3\sim15$ 員の単環、二環または三環式 $^{\circ}$ つに、

20 ロ環アリールを表わす。

ただし、

- 1) EがE²を表わし、E²がU¹—U²—U³基を表わし、かつU¹がC2Tルキレン基またはC2Tルケニレン基を表わすとき、U²は-CHOH-基を表わさず、
- 25 2) U^3 が少なくともひとつの水酸基によって置換された $C1\sim8$ アルキル基を表わすとき、 U^1 ー U^2 はC2アルキレン基またはC2アルケニレン基を表



わさず、

5

10

基を表わさず、

- 3) AがA¹を表わし、かつDがD¹を表わすとき、EはE¹を表わさず、
- 4) Tが酸素原子を表わし、Xが $-CH_2$ -基を表わし、Dが D^1 を表わし、 D^1 がCOOH基を表わし、Aが A^1 を表わし、 A^1 が直鎖のC2-8 アルキレン基を表わし、Eが E^2 を表わし、 E^2 が U^1 - U^2 - U^3 を表わし、 U^1 がC1 ~4 アルキレン基を表わし、かつ U^3 がC1 ~8 アルキル基を表わすとき、 U^2 は単結合、 $-CH_2$ -基、 $-NR^{12}$ -基、またはカルボニル基を表わさず、 E^2 0 Tが酸素原子を表わし、 E^2 1 Xが E^2 2 Xが E^2 3 Xが E^2 4 Xが E^3 4 Xが E^3 5 Dが E^3 5 Dが E^3 6 Xが E^3 7 Xが E^3 8 Xが E^3 8 Xが E^3 8 Xが E^3 8 X
- 15 6) Tが酸素原子を表わし、Xが $-CH_2$ -基を表わし、Dが D^1 を表わし、Eが E^2 を表わし、 E^2 が U^1 - U^2 - U^3 を表わし、 U^1 がC2アルキレン基またはC2アルケニレン基を表わし、かつ U^2 が-CO-基を表わすとき、Aが A^1 を表わさず、

表わすとき、 U^2 は単結合、 $-CH_2$ -基、 $-NR^{12}$ -基、またはカルボニル

7) 4- [(2-{(2R)-2-[(1E, 3S)-3-ヒドロキシーオ 20 クト-1-エニル]-5-オキソーピロリジン-1-イル} エチル)チオ] ブタン酸および4-{2-[(R)-2-((E)-3-ヒドロキシーオク ト-1-エニル)-5-オキソーピロリジン-1-イル]-エチル}-安息 香酸を除く。)

で示される8-アザプロスタグランジン誘導体化合物、それらの薬理学的に 25 許容される塩、またはそれらのシクロデキストリン包接化合物。



2. 一般式 (I-A)

$$X \xrightarrow{N} A^{2} D^{1}$$

$$E^{2}$$
(I-A)

(式中、すべての記号は請求の範囲1の記載と同じ意味を表わす。)で示される請求の範囲1記載の8-アザプロスタグランジン誘導体化合物、それらの薬理学的に許容される塩、またはそれらのシクロデキストリン包接化合物。

3. 一般式 (I-A1)

(式中、 G^{2A-1} は $-Y^a$ -環1-基を表わし、 Y^a は-S-基、 $-SO_2$ -基、-O-基、または $-NR_1$ -基を表わし、その他の記号は請求の範囲1の記載と同じ意味を表わす。)で示される請求の範囲1または2記載の8-アザプロスタグランジン誘導体化合物、それらの薬理学的に許容される塩、またはそれらのシクロデキストリン包接化合物。

15 4. 一般式 (I-A1-a)

(式中、環6はC5または6の単環式炭素環アリール、または1~4個の窒



素原子、1~2個の酸素原子および/または1~2個の硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい5または6 員の単環式ヘテロ環アリールを表わし、R¹⁰⁰は水素原子、またはC1~4アルキル基を表わし、その他の記号は請求の範囲3の記載と同じ意味を表わす。)で示される請求の範囲1乃至3のいずれかに記載の8-アザプロスタグランジン誘導体化合物、それらの薬理学的に許容される塩、またはそれらのシクロデキストリン包接化合物。

5. 一般式 (I-A1-a1)

10

15

(式中、 $U^{1\,a-1}$ は $C\,1\sim 4$ のアルキル基、 $C\,2\sim 4$ のアルケニル基、 $C\,2\sim 4$ のアルキニル基を表わし、 $U^{2\,a-1}$ は-O-基、-S-基、-SO-基、-SO-基、 $-SO_2-$ 基、 $-SO_2-$ 基を表わし、その他の記号は請求の範囲 4 の記載と同じ意味を表わす。)で示される請求の範囲 1 乃至 4 のいずれかに記載の 8- アザプロスタグランジン誘導体化合物、それらの薬理学的に許容される塩、またはそれらのシクロデキストリン包接化合物。

6. 一般式 (I-al-1)

5

15



(式中、 U^{3a-1} は $C1\sim8$ のアルキル基、または環4基を表わし、その他の記号は請求の範囲4の記載と同じ意味を表わす。)で示される請求の範囲1乃至5のいずれかに記載の8-アザプロスタグランジン誘導体化合物、それらの薬理学的に許容される塩、またはそれらのシクロデキストリン包接化合物。

7. 一般式 (I-al-2)

(式中、すべての記号は請求の範囲4の記載と同じ意味を表わす。)で示さ 10 れる請求の範囲1乃至5のいずれかに記載の8-アザプロスタグランジン誘 導体化合物、それらの薬理学的に許容される塩、またはそれらのシクロデキ ストリン包接化合物。

8. 一般式 (I-A1-a2)

(式中、環7は少なくとも一つの窒素原子を含み、さらに1~2個の酸素原



子および/または $1\sim2$ 個の硫黄原子を含んでいてもよい、一部または全部が飽和されていてもよい $3\sim15$ 員の単環、二環または三環式へテロ環アリールを表わし、nは $1\sim3$ の整数を表わし、その他の記号は請求の範囲 4の記載と同じ意味を表わす。)で示される請求の範囲 1 乃至 4 のいずれかに記載の8-アザプロスタグランジン誘導体化合物、それらの薬理学的に許容される塩、またはそれらのシクロデキストリン包接化合物。

9. 一般式 (I-A1-a3)

10 (式中、すべての記号は請求の範囲8の記載と同じ意味を表わす。)で示される請求の範囲1万至4のいずれかに記載の8-アザプロスタグランジン誘導体化合物、それらの薬理学的に許容される塩、またはそれらのシクロデキストリン包接化合物。

15 10. 一般式 (I-A1-a4)

(式中、すべての記号は請求の範囲4の記載と同じ意味を表わす。)で示さ



れる請求の範囲1万至4のいずれかに記載の8-アザプロスタグランジン誘 導体化合物、それらの薬理学的に許容される塩、またはそれらのシクロデキ ストリン包接化合物。

5 11. 一般式 (I-A1-a4) で示される化合物が

(式中、すべての記号は請求の範囲4の記載と同じ意味を表わす。) である 請求の範囲10記載の8-アザプロスタグランジン誘導体化合物、それらの 薬理学的に許容される塩、またはそれらのシクロデキストリン包接化合物。

12. 一般式 (I-E1)

10

15

(式中、すべての記号は請求の範囲4の記載と同じ意味を表わす。)で示される請求の範囲1記載の8-アザプロスタグランジン誘導体化合物、それらの薬理学的に許容される塩、またはそれらのシクロデキストリン包接化合物。

13. 一般式 (I-E2)

5



(式中、すべての記号は請求の範囲4の記載と同じ意味を表わす。) で示される請求の範囲1記載の8-アザプロスタグランジン誘導体化合物、それらの薬理学的に許容される塩、またはそれらのシクロデキストリン包接化合物。

14. 一般式 (I-F)

$$X \xrightarrow{N} A^{2} D^{2} \qquad \text{(I-F)}$$

(式中、すべての記号は請求の範囲1の記載と同じ意味を表わす。)で示される請求の範囲1記載の8-アザプロスタグランジン誘導体化合物、それらの変理学的に許容される塩、またはそれらのシクロデキストリン包接化合物。

15. 一般式 (I-G)

$$O \longrightarrow A^2 D \qquad \text{(I-G)}$$

(式中、すべての記号は請求の範囲1の記載と同じ意味を表わす。)で示される請求の範囲1記載の8-アザプロスタグランジン誘導体化合物、それらの薬理学的に許容される塩、またはそれらのシクロデキストリン包接化合物。

16. 一般式 (I-H)



$$\begin{array}{ccc}
S & A^2 & (I-H) \\
& E^1
\end{array}$$

(式中、すべての記号は請求の範囲1の記載と同じ意味を表わす。)で示される請求の範囲1記載の8-アザプロスタグランジン誘導体化合物、それらの薬理学的に許容される塩、またはそれらのシクロデキストリン包接化合物。

5

20

- 17. 実施例1乃至22のいずれかに記載の化合物である請求の範囲1記載の8-アザプロスタグランジン誘導体化合物、それらの薬理学的に許容される塩、またはそれらのシクロデキストリン包接化合物。
- 10 18. 請求の範囲1乃至17のいずれかに記載の8-アザプロスタグランジン誘導体化合物、それらの薬理学的に許容される塩、またはそれらのシクロデキストリン包接化合物を有効成分として含有する医薬組成物。
- 19. EP_2 および/または EP_4 受容体アゴニストである請求の範囲18に 15 記載の医薬品組成物。
 - 20. 請求の範囲1万至17のいずれかに記載の8-アザプロスタグランジン誘導体化合物、それらの薬理学的に許容される塩、またはそれらのシクロデキストリン包接化合物を有効成分として含有する、免疫疾患、アレルギー性疾患、神経細胞死、月経困難症、早産、流産、禿頭症、網膜神経障害、勃起不全、関節炎、肺傷害、肺線維症、肺気腫、気管支炎、慢性閉塞性呼吸器疾患、肝傷害、急性肝炎、肝硬変、ショック、腎炎、腎不全、循環器系疾患、全身性炎症反応症候群、敗血症、血球貪食症候群、マクロファージ活性化症候群、スチル(Still)病、川崎病、熱傷、全身性肉芽腫、潰瘍性大腸炎、クロ



ーン病、透析時の高サイトカイン血症、多臓器不全、骨疾患の予防および/ または治療剤。



A. CLASS	IFICATION OF SUBJECT MATTER	417/12 412/06 263/2	4 405/12		
Int.	C1 ⁷ C07D2O7/27, 409/06, 417/06, 409/12, 405/06, A61K31/401	5 31/4025 31/427 31/	421,		
	31/422, A61P1/00, 1/16, 7/9	00, 9/00, 9/08, 9/10, 9	7/12,		
According to	International Patent Classification (IPC) or to both nat	ional classification and IPC			
B FIELDS	SEARCHED				
Minimum do	ocumentation searched (classification system followed b	y classification symbols)			
Int.	C1 ⁷ C07D207/27, 409/06, 417/06,	, 417/12, 413/06, 263/2 ⁴	4, 405/12,		
	409/12, 405/06, A61K31/401	5, 31/4025, 31/427, 31/	421,		
	31/422				
Documentat	ion searched other than minimum documentation to the	extent that such documents are included	in the fields searched		
			wh towns used)		
Electronic d	ata base consulted during the international search (name TN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)	e of data base and, where practicable, seal	ch terms used)		
CA(S	TN), REGISTRI(SIN), WEIDS(SIN)				
C DOOT!	MENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
		- Sala malayera according	Relevant to claim No.		
Category*	Citation of document, with indication, where app				
P,X	WO 03/009872 A (Ono Pharmace)	utical Co., Ltd.),	1-20		
	06 February, 2003 (06.02.03),	•			
	<pre>Full text (Family: none)</pre>				
P,X	WO 03/008377 A (F. HOFFMANN-	LA ROCHE AG),	1-20		
	30 January, 2003 (30.01.03),				
	Full text (Family: none)				
	-		1 00		
P,X	WO 02/42268 A (PFIZER PRODUC	TS INC.),	1-20		
	03 May, 2002 (03.05.02),				
	Full text & US 2002/065308 A				
	4 OD 2002, 00000 11				
			:		
× Furth	er documents are listed in the continuation of Box C.	See patent family annex.			
* Specia	d categories of cited documents:	"T" later document published after the int	emational filing date or the application but cited to		
"A" document defining the general state of the art which is not priority date and not in confidence understand the principle or theory underlying the in		derlying the invention			
"E" earlier date	document but published on or after the international filing	"X" document of particular relevance; the considered novel or cannot be considered.	ered to involve an inventive		
"I." docum	nent which may throw doubts on priority claim(s) or which is	step when the document is taken alon document of particular relevance; the	e		
specia	o establish the publication date of another citation or other l reason (as specified)	considered to involve an inventive ste	ep when the document is		
"O" docum	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art				
"P" docum	"P" document published prior to the international filing date but later "&" document member of the same patent family				
Date of the	ne priority date claimed actual completion of the international search	Date of mailing of the international sea			
08 7	08 April, 2003 (08.04.03) 22 April, 2003 (22.04.03)		.04.03)		
		actions to the con-			
Name and	nailing address of the ISA/	Authorized officer			
Japa	anese Patent Office				
Facsimile No.		Telephone No.			



Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 471201 A (HOECHST AG.), 19 February, 1992 (19.02.92), Full text & DE 4023216 A	1-17
P,X	WO 03/007941 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG), 30 January, 2003 (30.01.03), Full text & US 2003/064964 A	1-20
P,A	WO 02/24647 A (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 28 March, 2002 (28.03.02), Full text & AU 2001090250 A	1-20
х	JP 2001-233792 A (Pfizer Products Inc.), 28 August, 2001 (28.08.01), Full text & EP 1132086 A	1-20
х	JP 2001-220357 A (Pfizer Products Inc.), 14 August, 2001 (14.08.01), Full text & EP 1121939 A	1-20
x	JP 2001-181210 A (Pfizer Products Inc.), 03 July, 2001 (03.07.01), Full text & EP 1110949 A	1-20
	·	



Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)
This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:
1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
 2. X Claims Nos.: 1-20 because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically: (See extra sheet)
3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
 As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
Remark on Protest

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 11/00, 11/06, 11/08, 13/12, 15/06, 15/10, 19/02, 19/08, 19/10, 25/00, 27/02, 29/00, 35/00, 37/02, 43/00

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

Continuation of Box No.I-2 of continuation of first sheet(1)

The inventions as set forth in claims 1 to 20 relate to the compounds represented by the general formula (I) or medicinal compositions containing the same as the active ingredient. However, the compounds include various compounds over an extremely broad range and parts excluded therefrom are highly complicated, which makes it difficult to make complete examination. On the other hand, only part of these compounds are supported by the description in the meaning as described in PCT Article 6 and disclosed therein in the meaning as described in PCT Article 5.

Therefore, claims 1 to 20 and the description do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out.

In this international search report, therefore, prior art documents concerning the inventions according to claims 1 to 20 were examined based on the compounds specifically presented in the description within the scope of reasonable burden.

発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. Cl⁷ CO7D207/27, 409/06, 417/06, 417/12, 413/06, 263/24, 405/12, 409/12, 405/06, A61K31/4015, 31/402 5, 31/427, 31/421, 31/422, A61P1/00, 1/16, 7/00, 9/00, 9/08, 9/10, 9/12, 11/00, 11/06, 11/08, 13/12, 15/0 6, 15/10, 19/02, 19/08, 19/10, 25/00, 27/02, 29/00, 35/00, 37/02, 43/00

調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. C1' C07D207/27, 409/06, 417/06, 417/12, 413/06, 263/24, 405/12, 409/12, 405/06, A61K31/4015, 31/402 5, 31/427, 31/421, 31/422

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	WO 03/009872 A (小野薬品工業株式会社)200 3.02.06, 文献全体 (ファミリーなし)	1 - 2 0
P, X	WO 03/008377 A (F.HOFFMANN-LA ROCHE AG)200 3.01.30, 文献全体(ファミリーなし)	1-20
P, X	WO 02/42268 A (PFIZER PRODUCTS INC.)2002. 05.03, 文献全体 & US 2002/065308 A	1-20
	1	

区欄の続きにも文献が列挙されている。

□ パテントファミリーに関する別紙を参照。

- * 引用文献のカテゴリー
- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示す
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日 以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行 日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する 文献(理由を付す)
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

- の日の後に公表された文献
- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって 出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論 の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明 の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以 上の文献との、当業者にとって自明である組合せに よって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

08.04.03

国際調査報告の発送日

22.04.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官(権限のある職員) 内藤 伸一



4 P 8615

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C(続き).	関連すると認められる文献	
引用文献の	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	EP 471201 A (HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT) 199 2.02.19, 文献全体 & DE 4023216 A	1-17
P, X	WO 03/007941 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 200 3.01.30, 文献全体 & US 2003/064964 A	1-20
P, A	WO 02/24647 A (小野薬品工業株式会社)2002. 03.28,文献全体 & AU 2001090250 A	1-20
X	JP 2001-233792 A (ファイザー・プロダクツ・インク)2001.08.28, 文献全体 & EP 113208 6 A	1-20
X	JP 2001-220357 A (ファイザー・プロダクツ・インク)2001.08.14, 文献全体 & EP 112193 9 A	1-20
x	JP 2001-181210 A (ファイザー・プロダクツ・インク)2001.07.03, 文献全体 & EP 111094 9 A	1-20

第I橌	請求の範囲の一部の調査ができないときの意見(第1ページの2の続き)
法第8名 成しなか	第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作
1.	請求の範囲は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。 つまり、
2. X	請求の範囲 <u>1-20</u> は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
·	別紙参照
ą. □	請求の範囲は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に 従って記載されていない。
第Ⅱ欄	発明の単一性が欠如しているときの意見(第1ページの3の続き)
次に対	述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。
	·
	<u>.</u>
1.	出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求 の範囲について作成した。
2.	追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追 加調査手数料の納付を求めなかった。
3.	出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. []	出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。
W	
追加調	査手数料の異議の申立てに関する注意] 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
	」 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議中立てがなかった。

第 I 欄の 2. について

請求の範囲1-20に係る発明は、一般式(I)で表される化合物又はそれを有効成分とする医薬組成物の発明であるが、同化合物は、極めて広範囲かつ多彩な化合物を包含し、しかも、除く部分が複雑に入り組んでおり、そのすべてについて、完全な調査を行うことは困難である。一方、特許協力条約第6条の意味において明細書に裏付けられ、また、特許協力条約第5条の意味において明細書に開示されているものは、同化合物の中のごく一部分に過ぎない。

したがって、請求の範囲1-20及び明細書は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない。

そこで、この国際調査報告では、請求の範囲1-20の発明について、明細書に具体的に記載された化合物に基づいて、合理的な負担の範囲内で、先行技術文献調査を行った。